Aus dem
Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Die symptomatische Beteiligung der Mundhöhle, insbesondere des lymphatischen Rachenringes an Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Parenchyme.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anje-Bettina Glöckner
aus Dresden

1962

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

Dissertations-Druckstelle

Berlin - Dahlem, Garystraße 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus dem

Pathologischen Institut der Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm M a ß h o f f

Die symptomatische Beteiligung der Mundhöhle, insbesondere des lymphatischen Rachenringes an Erkrankungen des Blutes und der blutbildenden Parenchyme.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Anje-Bettina Glöckner
aus Dresden

Dekan: Professor Dr. med. Dr. med. dent. Ewald H a r n d t
Referent: Professor Dr. med. Friedrich S t e i n
Korreferent: Professor Dr. med. Hermann M a t h i s

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 5. April 1962

Inhaltsverzeichnis

I. Hinweise zur Zielsetzung der Arbeit S. 3

II. Umriß der Anatomie und Physiologie des WALDEYER'schen Rachenringes S. 4

III. Allgemeine kausale und klinisch-diagnostische Faktoren bezüglich hämopathischer Rachenaffektionen S. 9

IV. Spezielle Darlegung der im Thema enthaltenen Problemstellung S. 12

1. Hämopathien mit Zellverminderung S. 12

a) Störung der Leukopoese S. 12
Agranulocytose
Panmyelophthise S. 17

b) Störung der Erythropoese S. 19
Anämien

c) Störung der Thrombocytopoese S. 25
Hämorrhagische Diathesen

2. Hämopathien mit Zellüberschuß S. 29

a) Störung der Leukopoese S. 29

α) reversible Proliferationen
reaktive reticuläre-lymphoide Hyperplasie S. 29
Mononucleosen S. 31
infektiöse Mononucleose - M. PFEIFFER S. 32
sporadische Monocytenangina S. 35
Lymphocytosis infectiosa S. 37
PLAUT-VINCENT-Angina S. 37
M. BOECK S. 40

β) irreversible Proliferationen
Leukosen S. 43
Reticulosen S. 53
M. BRILL-SYMMERS S. 58

M. HODGKIN S. 60
Retothelsarcom S. 64
Lymphosarcom S. 71
Lymphoepitheliale Geschwülste (SCHMINCKE-REGAUD) S. 75
b) Störung der Erythropoese S. 78
Polycythämien

3. Hämopathien mit Stoffwechsel bzw. Plasmaveränderung S. 79

a) extraossäres Plasmocytom S. 79
b) Amyloidtumoren S. 81
primär lokal
primär systematisiert = Paramyloid
sekundär systematisiert
c) Hämochromatose S. 84
d) Speicherungskrankheiten S. 86
M. GAUCHER S. 86
M. NIEMANN-PICK S. 87
M. HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN S. 87
M. WIETHE-URBACH S. 90

V. Zusammenfassung S. 91

VI. Literaturverzeichnis S. 92

I. HINWEISE ZUR ZIELSETZUNG DER ARBEIT

Der Zahnarzt wird gelegentlich mit mehr oder minder schweren Erscheinungen und Veränderungen an den Schleimhäuten des Rachens oder der weiteren Mundhöhle konfrontiert, die ihm eine persönliche diagnostische Stellungnahme abfordern. Er hat zum mindesten Überlegungen anzustellen, ob und wieweit sein ärztlicher Rat dem Interesse des Patienten dienen kann und welche Empfehlungen sich sinnvoll an den Befund knüpfen müssen. Neben banalen Schleimhautinfektionen können schwerwiegende Blutkrankheiten einem Rachenbefund zugrunde liegen, die ohne eine ungefähre Übersicht und Kenntnis der infrage kommenden Möglichkeiten kaum beurteilt werden können. Daher soll es Aufgabe der vorliegenden Arbeit sein, die Veränderungen der Mund- und Rachenschleimhaut bei allen wichtigen Blutkrankheiten nach ihren morphologischen und klinischen Manifestationen zu ordnen und in den Rahmen einer Übersicht über die Blutkrankheiten nach ihrer Bedeutung für den speziell zahnärztlichen Aspekt zu stellen. Besondere Berücksichtigung wird hierbei das lymphatische bzw. lymphoreticuläre Gewebe finden müssen, das in der Mundhöhle in bestimmten Standorten verteilt liegt und gerade an dieser Stelle wie an keiner anderen im Körper der äußeren Untersuchung und Inspektion zugänglich und somit für die Diagnostik vieler Blutkrankheiten von größter Bedeutung ist.

II. UMRISS DER ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES WALDEYER'SCHEN RACHENRINGES

In der Submucosa der Rachenschleimhaut am oralen und nasalen Eingang des Epi- und Mesopharynx findet sich das aus lymphoreticulärem Stützgewebe und darin eingelagertem lymphatischem Gewebe in Form einzelner Lymphfollikel mit und ohne Keimzentrum oder Anhäufungen desselben in Form der Tonsillen bestehende lymphoepitheliale Gewebe, bzw. Gewebssystem der peripheren Lymphknoten der Schleimhaut (FALK, 1950). Letzteres erstreckt sich nicht nur auf das Rachengebiet, sondern ist über den gesamten Respirations- und Digestionstrakt verteilt. Allerdings ist die Einordnung selbst größerer Anhäufungen von Lymphfollikeln oder Tonsillen in das Lymphknotensystem infolge Fehlens von Lymphsinus und afferenten Lymphgefäßen nicht gerechtfertigt.

Verdichtungen lymphoepithelialen Gewebes innerhalb des Rachenringes imponieren besonders an vier Stellen als:

1. Die an der oberen knöchernen Wand, der Fornix pharyngis des Epipharynx gelagerte, klinisch wichtige "Rachenmandel", die beim Erwachsenen kaum sichtbar ist.
2. Die im Recessus tonsillaris liegende und ihn größtenteils ausfüllende Tonsilla palatina. Hier im Mesopharynx, der vom weichen Gaumen bis zu einer gedachten Horizontalebene durch den oberen Rand der Epiglottis reicht, zieht der vordere Gaumenbogen (Arcus palatoglossus) zum Zungenrücken, der hintere (Arcus palatopharyngeus) zur seitlichen Rachenwand, und beide bilden zwischen sich die tiefe, dreieckige, später spitz zulaufende Mandelbucht.
3. Die Tonsilla lingualis, die zusammen mit der Zungenbasis, an der sie sich befindet, und den beiden Valleculae epiglottidis die unvollständige Vorderwand des Mesopharynx bildet.
4. Die stark follikelhaltigen Seitenstränge, die zu beiden Seiten hinter den hinteren Gaumenbögen den Übergang zur Hinterwand des Rachens bilden, als Plicae pharyngo-tubales die Rachenmandel mit der Gaumenmandel verbinden und die

Plicae salpingo-pharyngeae am hinteren Tubenrand nach unten fortsetzen. Sie erst schaffen die Ergänzung der tonsillären Gebilde zu einem Ring, wobei der untere Pol der Gaumenmandel vielfach direkt in die Zungenbälge der Zungenmandel übergeht.

Darüber hinaus finden sich im pharyngealen Tubenostium als Tubentonsille, im MORGAGNI'schen Ventrikel des Kehlkopfes als Kehlkopfmandel und in der hinteren Rachenwand die erst bei Reizung als makroskopisch sichtbare Pharynxgranulationen erscheinenden Anhäufungen lymphatischen Gewebes.

An der Blutversorgung sind die A. pharyngica ascendens sowie die A. maxillaris und A. facialis beteiligt, wobei erstere die A. tonsillaris als besonderen Ast abgibt zur Versorgung der Gaumenmandeln, zusammen mit der A. palatina.

Der venöse Abfluß erfolgt über den Plexus pharyngicus und Plexus palatinus, teils auch über die V. facialis und endet in der V. jugularis interna.

Der Plexus pharyngicus mit Faseranteilen aus N. vagus, N. glossopharyngicus, N. accessorius und sympathicus sorgt für die sensible und motorische Innervation des Rachenringes.

Im Hinblick auf die stete Beteiligung regionärer Lymphknoten an Mund- und Rachenaffektionen sei kurz auf die Beziehungen ihrer Quell- und Abflußgebiete hingewiesen. Das gesamte Lymphgefäßnetz des Rachens mündet in die oberflächlichen und die ventral und dorsal der V. jugularis interna gelegenen tiefen Halslymphknoten. Während sich in den Lymphbahnen der oberen und seitlichen Rachenwand, der Rachenmandel sowie der Nasenschleimhaut retropharyngeale Lymphknoten einschalten, fließt der Lymphstrom aus dem Mesopharynx mit Gaumenmandel, Hypopharynx und Larynx direkt zur cranialen Gruppe der tiefen Halslymphknoten, deren bevorzugter Sitz die Kieferwinkelregion ist (Ln. cervic. prof. cranial. ventr. SCHWARZ, 1956).

Trotz Verschmelzung der Einzelteile des WALDEYER'schen Rachenringes zu einer anatomischen Einheit in Form lymphoepithelialen Gewebes sind doch anatomische Unterschiede, besonders der tonsillären Gebilde, hervorzuheben. Während das lymphoide Gewebe der Gaumenmandel von einem ausgeprägten verzweigten System von Epithelschläuchen, d.h. plattenepitheltragenden

Krypten durchzogen wird, deren Lichtung von Epithelien, Lymphocyten, Leukocyten, bakterieller Mischflora mit Streptokokken und Staphylokokken aller Art sowie Pilzdrüsen angefüllt ist, zeigt die Rachenmandel nur eine Faltung der Schleimhaut in tiefe Längsfurchen mit Ausmündung zahlreicher submucöser Schleimdrüsen, deren Sekret eine physiologische Selbstreinigung bewirkt. Auf diese Weise sind Entzündungen der Rachenmandel selten, allerdings dann umso heftiger. Wie die übrige Schleimhaut des Nasenrachens ist die Rachentonsille von Flimmerepithel bedeckt. - Die Zungenmandel setzt sich aus einzelnen Zungenbälgen zusammen, die dem Zungengrund ein höckriges Aussehen geben. Auch in der Tiefe der Balghöhlen können im Gegensatz zu den Krypten der Gaumentonsille Schleimdrüsen ausmünden. Lockeres peritonsilläres Gewebe trennt die Gaumenmandel von der Rachenwand, und eine bindegewebige Kapsel, die der Zungen- und Rachentonsille fehlt, umgibt sie an der breiten Basis und ermöglicht so ein vollständiges stumpfes Ausschälen. Das Fehlen afferenter Lymphbahnen, die Existenz praenodulärer Lymphsinus, und die Möglichkeit zu örtlicher autonomer und funktionsgebundener Kreislaufregulation durch Sperranlagen (arterio-venöse Anastomosen) bei der Gaumenmandel steht in direktem Gegensatz zum Aufbau der Zungen- und Rachentonsille (FIORETTI, 1961).

Es ist immer wieder zu beobachten, daß sowohl unter normalen physiologischen als auch unter pathologischen Bedingungen der lymphatische Rachenring als Ganzes, d.h. mit mehr oder weniger starker Beteiligung aller seiner Einzelteile reagiert. Die Hypertrophie des jugendlichen lymphatischen Gewebes, die chronische Entzündung im mittleren Alter und die sklerosierende Atrophie als Altersprozeß seien Beispiele (FIORETTI, 1961); auch die kompensatorische Hypertrophie des Restparenchyms nach Tonsillektomie als Ausdruck eines funktionellen Synergismus sei erwähnt (FALK, 1950).

Trotz Zugehörigkeit des lymphatischen Rachenringes zur funktionellen Einheit des RES bzw. RHS bei lokaler und allgemeiner Abwehr und Immunisation ist seine spezifische Funktion nicht geklärt, die Bedeutung eines eigenständigen Organs ihm also nicht angemessen (GRIEBEL, 1954). Auch die Tatsache,

daß die Rachenregion gelegentlicher Sitz allergischer Reaktionen ist (FIORETTI, 1961), bedingt durch die Eigenart der Kapillaren, d.h. die Praevalenz der Endothelien und histiocytären perikapillären Elemente mit Übergang in fibroblastische, fibrocytäre, epitheloide, lymphocytoide, plasmacelluläre oder monocytoide Formen, d.h. also starker Reaktionsmöglichkeit bei entsprechender Reizung, ist kein zwingender Beweis für Eigenständigkeit als "Organ".

Zahlreiche Untersuchungen richteten sich nun auf die Erforschung der spezifischen Funktion der Gaumentonsillen als dominierende Gebilde des Rachenringes mit dem Ergebnis, daß auch bei ihnen keine funktionelle Autonomie als solche oder gegenüber den übrigen Rachenorganen festgestellt werden konnte (DRABE, 1961). Dennoch läßt sich sagen, daß der "relativ bedeutende Stoffwechsel der Gaumenmandeln von lebhafter biologischer Tätigkeit zeugt, die über das eigene Ernährungsbedürfnis hinausgeht" (LÜSCHER, 1956). So läßt sich in ihnen nach FIORETTI (1961) ein hoher Gehalt an Adenosintriphosphatase feststellen, die zur energetischen Aufschlüsselung von Phosphaten dienen und die funktionelle Tätigkeit der tonsillären Lymphknötchen anregen soll. Weiterhin ist der hohe Vitamin C-Gehalt bemerkenswert, wichtig wohl zur Steigerung der lokalen Abwehrkraft und eventuell in Vergleich zu setzen mit der bedeutenden biologischen Funktion der ebenfalls sehr Vitamin C-reichen Nebennierenrinde. Der Reichtum an Cholin, -Azetylcholin und Cholinesterase und das verzweigte Nervennetz lassen an eine cholinergische Regulierung der Vasomotorik und eine stärkere Beteiligung an der Lymphopoese in der trophotropen Phase der neuro-vegetativen Regulation denken. Gerade die Bildung von Lymphocyten in den Keimzentren der Follikel und deren massenhafte Auswanderung zur Oberfläche als freie Lymphocyten ist eine histologisch nachweisbare Funktion der Gaumenmandeln (LÜSCHER, 1956).

Nach Untersuchungen von DRABE ist die Phagozytose und Speicherungsfähigkeit toter Partikel, wie Staub, Tusche oder Bakterien, in den Tonsillen gleichwertig mit der der Lymphknoten.

Aus der Lage der Gaumentonsille am Eingang der Rachenhöhle

ergibt sich ein ständiger Kontakt mit zahlreichen fakultativ pathogenen Keimen, was vermutlich zu örtlichen immunisatorischen Vorgängen führt. Bei guter Reaktionslage im Verhältnis zur Masse und Virulenz der Erreger entspricht diesen Vorgängen die deutliche Hyperplasie des lymphatischen Rachengewebes in der Jugend. Auch die späteren permanent chronisch-entzündlichen Vorgänge an den Tonsillen sind positiv zu werten im Hinblick auf die Auslösung immunisatorischer Abwehrkraft. Man erinnert sich, daß RÖSSLE das lymphatische Gewebe einmal "Organ gewordene Entzündung" nannte.

Da der Kontakt zwischen toxisch-bakterieller Außenwelt und lympho-reticulärem Gewebe über die Epithelschranke der Krypten erfolgt, ergibt sich somit als Zentrum der Immunfunktion die anatomisch-funktionelle Einheit des sog. "Krypto-Lymphoms" (FIORETTI, 1961). Wie immun-histologische experimentelle Untersuchungen von DRABE zeigten, liegen die fluoreszierenden, antikörperhaltigen Zellen nicht in den Keimzentren der Follikel selbst, sondern außerhalb, in erster Linie subepithelial, in Gefäßnähe, in den Bindegewebssepten und im perifollikulären Raum. Da es sich vorwiegend um plasmazelluläre Formen handelt, wird ein biphasischer Ablauf der Antikörperbildung angenommen, in dem

1. effektives Organisatorantigen auf undifferenzierte Mesenchymzellen wirkt, und
2. über Plasmazellenbildung und Erhöhung der γ-Globuline die Bildung spezifischer Antikörper erfolgt. Der plasmazelluläre Ursprung der Antikörper scheint somit gesichert zu sein.

III. ALLGEMEINE KAUSALE UND KLINISCH-DIAGNOSTISCHE FAKTOREN BEZÜGLICH HÄMOPATHISCHER RACHENAFFEKTIONEN

Die Bedeutung der zum hämatologischen Formenkreis gehörenden Erkrankungen gegenüber allen anderen inneren Leiden in ihrem manifesten Niederschlag an den äußerlich zugängigen und deshalb für die Diagnose so günstig gelegenen Partien des Mund- und Rachenraumes ist unbestritten und der Beachtung wert (MATHIS, 1956). Ist es doch Tatsache, daß ganz besonders häufig zu Beginn, während des Verlaufes natürlich und selbst bis zum letalen Ausgang bei Blutkrankheiten die Erscheinungen im lymphatischen Rachenbereich eine große Rolle spielen. Nicht selten können Blutveränderungen von hier ihren wenigstens scheinbaren Ausgang nehmen, noch häufiger aber können sie ihn im Zuge einer sec. Alteration tangieren. Diese Mitbeteiligung der lokalen lymphatischen Region kann einerseits die Diagnose erleichtern, andererseits auch den Ablauf der Krankheit erschweren (BARRAUD, 1947).

Die Ursache für die Häufigkeit des Auftretens von Schleimhautläsionen am Rachenring liegt zum Teil an der exponierten Lage mit starker mechanischer Beanspruchung, was sich bei Funktionsausfall zellulärer Blutbestandteile dahin geltend macht, daß dem Bakterieneinbruch in das Gewebe nichts mehr im Wege steht (GRIEBEL, 1954). Die sehr gute Blutgefäßversorgung gerade dieser Schleimhautpartien und der submucösen lymphatischen Organe verhindert das in normalen Zeiten. - Als Stätte fakultativer Hämopoese fällt dem Rachenring ferner bei verschiedenen Graden von Knochenmarksinsuffizienz im Gefolge einer extramedullären reaktiven Systemhyperplasie eine gewisse Rolle zu. Auch viele entzündliche oder neoplastische Prozesse des retikulären oder lymphatischen Systems können hier ihren Niederschlag finden oder gar ihren Ausgang nehmen. Die sec. Überlagerung mit sonst nur bedingt pathogenen Keimen kann zu schweren ulcerösen Zustandsbildern führen, wie überhaupt die Intensität der lokalen Prozesse weitgehend vom Charakter und Verlauf der Grundkrankheit abhängt.

Die Kenntnis der lokalen Symptome, die mitunter der erste

greifbare Hinweis auf eine bestehende Systemerkrankung sind, ist auch für den Zahnarzt wichtig, da bei Beschwerden der erste Weg des Patienten häufig zu ihm führt. Er muß daher wissen, daß selbst nur subjektive Symptome, wie ein gewisses Polstergefühl bei Zahnreihenschluß oder neuralgiforme Beschwerden, auf das Bestehen einer Leukämie mit Infiltration des Periodontium und der paradentalen Gingiva hinweisen können (MATHIS, 1956), da im Gegensatz zur Agranulocytose bei Leukämien die buccalen Veränderungen vor den tonsillären auftreten (BARRAUD, 1947). Bei Zungenbrennen ist nicht nur an unverträgliches Prothesenmaterial zu denken, und Zahnfleischbluten braucht nicht immer nur auf Vitamin-C-Mangel zu beruhen! Geschwüre auf den Tonsillen deuten unter Umständen auf eine schwerwiegende Bluterkrankung hin, und sie einfach als banale Hyperplasie oder chronische Entzündung zu deuten, wäre leichtfertig (LÜSCHER, 1956). Einseitige und rasche Vergrößerung einer Tonsille muß grundsätzlich an einen Tumor denken lassen, Dysphagie bzw. mechanische Behinderung von Atmung und Sprache, sowie zum Ohr ausstrahlende Schmerzen können Anzeichen tiefer liegender Geschwülste sein. Sekretionsstörungen können hinzukommen, und der störende Ptyalismus sollte nicht lediglich durch Gabe von Atropin symptomatisch behandelt werden. Die Farbe der Schleimhaut im allgemeinen und der Entzündungs-, d.h. Rötungs- und Schwellungsgrad der Tonsillen und Gaumenbögen im besonderen sind wichtig und daher bei verdächtigem Allgemeinzustand mit Fieber, Schmerzen, Mattigkeit etc. zu beachten. Aus der Art der Beläge oder Nekrosen auf den Tonsillen oder der sonstigen Schleimhaut lassen sich unter Umständen wichtige diagnostische Schlüsse ziehen. Nach SCHWARZ (1956) sind tastbare Lymphknoten, meistens am Kieferwinkel, stets krankhafter Natur und verlangen eine eingehende Untersuchung der zum Teil sehr versteckt liegenden Quellgebiete; bei negativem Befund in denselben, jedoch beginnender allgemeiner Lymphknotenbeteiligung ist eine Systemerkrankung des lymphatischen Apparates nicht ausgeschlossen.

Zuletzt mag noch die Berücksichtigung des Lebensalters der Patienten dazu dienen, einen ungefähren Anhaltspunkt zu

geben für die möglichen Erkrankungen, wenn man bedenkt, daß zum Beispiel der Morbus PFEIFFER nach dem 30. Lebensjahr nicht mehr beobachtet wird, ebenso wie die PLAUT-VINCENT-Angina auch nur noch ausnahmsweise, dagegen Leukämien, Agranulocytosen, maligne Tumoren, sowie Morbus HODGKIN in jedem Lebensalter auftreten können (SCHWARZ, 1956).

Diese Erläuterungen mögen zeigen, wie wichtig die Kenntnis der Grundkrankheiten und deren lokale Symptome gerade für den Zahnarzt ist, damit er in jedem verdächtigen Fall entsprechende Maßnahmen, wie interne Untersuchung oder Probeexcision veranlassen kann, da die lokale Behandlung meist nur rein symptomatisch ist und die Grundkrankheit unbeeinflußt läßt. Sie beschränkt sich zumeist auf Reinigung der erkrankten Stellen von Pseudomembranen und Nekrosen, Bekämpfung der Secundärinfektion mit Antiseptica oder Behebung subjektiver Beschwerden. Vor allem ist streng zu warnen vor jeder unnötigen Verletzung oder voreiligem operativem Eingriff, da eine zusätzliche Wundflächensetzung mit nachfolgender bakterieller Invasion bei ohnedies geschädigtem Blutzell- und Gewebssystem mitunter unvorstellbar ernste Folgen haben könnte. Am Beispiel der Krankheitssymptome der Rachenregion und ihrer richtigen Beurteilung und Behandlung muß sich das Postulat von MATHIS "vom Zahnarzt zum Mundarzt" am ehesten erfüllen.

IV. SPEZIELLE DARLEGUNG DER IM THEMA ENTHALTENEN PROBLEMSTELLUNG

Einleitend sei eine Gliederung gegeben, die die Fülle des Stoffes ordnen und der besseren Orientierung dienen soll. Es sollen von den einzelnen wichtigsten hämatologischen Erkrankungen - bezogen auf den Rachenring - dargestellt werden:

1. Ätiologie
2. Pathogenese
3. Befund
   pathologisch-anatomisch
   histopathologisch
4. Symptome
   objektiv — lokal
   objektiv — allgemein
   subjektiv
5. Blutbild — zentral
   Blutbild — peripher
6. Differentialdiagnose
7. Therapie
8. Verlauf und Prognose

1. Hämopathien mit Zellverminderung

a) Störung der Leukopoese

Agranulocytose

Das Vorliegen einer essentiellen oder symptomatischen Form isolierter granulocytopoetischer Insuffizienz entspricht entweder einer akut-allergischen oder chronisch-toxischen Genese. Nach MERTENS (1954) ist die nach wiederholten Gaben von Pyramidon, Atophan, Irgapyrin, also antipyrinhaltigen Präparaten

mit dem Pyrazolonring als wirksamen Faktor auftretende Agranulocytose als allergische Reaktion auf kleinste Mengen erwähnter Präparate nach vorangegangener Sensibilisierung bei entsprechender Disposition anzusehen, da experimentell selbst durch Höchstdosen dieser Stoffe keine gesetzmäßige Leukocytenverminderung bei Mensch oder Tier zu erreichen ist. Hierzu sei erwähnt, daß fast alle in der Pharmakotherapie gebräuchlichen Antipyretica, Analgetica und Sedativa ähnlich aufgebaut sind und als Ersatz für sie nur Morphium und -Derivate in Frage kommen!

Für die chronisch-toxische oder symptomatische Form wird eine direkt granulocytostatische Knochenmarkswirkung bestimmter Medikamente, wie Thiourazil, Salvarsan, Sulfonamide (Sulfapyridin besonders) und Benzol verantwortlich gemacht, ferner chronische Infekte wie Tuberkulose, Rheuma, Malaria oder Strahlenschäden (LÜSCHER, 1956).

Der erste Angriffspunkt der tiefgreifenden nekrotischen und später gelegentlich bis zum Knochen fortschreitenden gangränösen Veränderungen des Rachens liegt meist an den Gaumentonsillen, unter Umständen auch an der Rachenmandel, später erst folgen Rachenschleimhaut, Gaumenbögen und buccale Regionen nach. Es werden also

1. die Wände der Krypten,
2. unabhängig davon das peritonsilläre lymphatische Gewebe und
3. die regionären Lymphknoten von Nekrosen befallen, die histologisch vollkommen reaktionslos erscheinen, d.h. ohne scharfe Grenze oder Demarkation gegenüber dem noch gesunden Gewebe bleiben (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Infolge toxisch-irreversibler Epithelschädigung findet man an den Zellkernen Karyolyse, Karyorrhexis und Pyknose als Zeichen des Unterganges, massenhaft das Gewebe überwuchernde Bakterien, mitunter Vorherrschen der spirillofusiformen PLAUT-VINCENT-Keime. Die Gefäße sind mit hyalinen Thromben und Fibrinfäden angefüllt infolge der durch toxisch-bakterielle Wandschädigung bedingten Stase, Plasmazellen, Histiocyten, Makrophagen und Lymphocyten beherrschen das Bild (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Das Fehlen einer stärkeren lymphatischen Re-

aktion gilt als prognostisch schlechtes Zeichen (SCHWARZ, 1956).

Nach GRIEBEL (1954) schließen die anfänglich oft nur einseitigen unspezifischen Entzündungserscheinungen mit Oedem und Schwellung an den Tonsillen zunächst eine sichere Diagnose aus oder lassen nur eine einfache Angina vermuten. Jedoch treten bald schnell zerfallende, tiefgehende graue unregelmäßige Ulcera mit speckig belegtem mißfarbenem Untergrund oder weiß-graue Beläge im Bereich der unteren Hälfte der Tonsillen auf, die den Verdacht auf eine maligne Diphtherie oder PLAUT-VINCENT-Angina lenken. Allerdings nehmen die Nekrosen rasch an Umfang zu und greifen auf Pharynx, Uvula, weichen Gaumen, Zungengrund, Wangenschleimhaut, Gingiva und Lippen über, jedoch fehlen im Gegensatz zur leukämischen Gingivitis Blutungen und Ekchymosen (BARRAUD, 1947). Diese Reihenfolge des Ablaufes wird immer wieder beobachtet und ist daher als nahezu spezifisch zu bezeichnen. Die meist graue oder dunkelbraune Farbe der von Nekrosen und Gangrän betroffenen Schleimhautpartien fällt auf. Zusammengefaßt lassen sich nach CSILLAG (1956) somit fünf Formen von Rachenveränderungen herausstellen:

1. Angina sine Angina (Initialstadium),
2. hyperämisch-oedematöse Veränderungen,
3. diphtheroide Form (Beläge),
4. lokalnekrotische bzw. gangränöse Gewebsschäden,
5. diffus-nekrotische bzw. gangränöse Schleimhauterscheinungen.

Auch bei Befall der Mundschleimhaut stehen zunächst entzündliche Erscheinungen im Vordergrund. Sie ist in toto gerötet und an einer oder mehreren Stellen mit weißlich-grauen Belägen bedeckt, die nach Ablösen tiefe Substanzdefekte entstehen lassen.

Bei der akuten Form der Agranulocytose kann man ein stündliches Fortschreiten der Bildung von Ulcera beobachten, es kann zur Einschmelzung der Tonsille in ein bis zwei Tagen oder zur Perforation des Wangengewebes binnen kurzem kommen (MATHIS, 1956).

Das Fortschreiten der Mundhöhleninfektion schließt in sich

die Möglichkeit zu dem allerdings seltenen akuten Glottisoedem mit akuter Kehlkopfstenose und Suffokationsgefahr ein (CSILLAG, 1956); ferner sind absteigende Halsphlegmone, Bronchopneumonie, Pleuritis (kein Eiter!), Milz-Leberschwellung mit Ikterus oder Subikterus, febrile Temperaturen mit Schüttelfrost und schließlich Kreislaufinsuffizienz bei völligem Fehlen lymphatischer Reaktionen gelegentlich die Ursachen für letalen Ausgang (GLEITZ, 1947).

Das Blutbild zeigt bei normalem Befund von Erythrocyten, Lymphocyten, Thrombocyten, Blutungs- und Gerinnungszeit eine erhöhte Senkungsgeschwindigkeit und meistens weitgehende Degeneration der auf 1000/ cbmm abgesunkenen Granulocyten mit toxischen Granulationen und Vakuolen im Cytoplasma. Durch den Sturz der Granulocyten ergeben sich bei normalem absolutem Leukocytenbestand Relativzahlen für Lymphocyten von 80 - 90 % (GRIEBEL, 1954).

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht:

1. Diphtherie - Abstrich, Kultur klären.
2. Bei Fehlen von Fieber PLAUT-VINCENT-Angina, bei der jedoch im Gegensatz zur Agranulocytose tastbare Lymphknoten auftreten.
3. Aleukia hämorrhagica mit lokal nekrotischen Veränderungen; allerdings spricht die fehlende hämorrhagische Diathese dagegen.
4. Aleukämische Lymphadenose. Bei dieser tritt im Blut vorwiegende Atypie der Lymphocyten auf, die bei Agranulocytose nicht gefunden wird.
5. Wegen des sich rasch verschlechternden Allgemeinbefindens wird gelegentlich eine Sepsis nach Angina vorgetäuscht, es weisen aber Nekrosen, Gangrän und vor allem das Blutbild auf die Ursache hin.

Die Therapie ist selten erfolgreich. Ebenso selten kann der Verlauf bei den geringsten allergischen Reaktionen, wie Exanthem, Fieber, Kopfschmerzen, durch sofortiges Absetzen der toxischen Substanzen, soweit sie bekannt sind, kupiert werden, falls die Blutveränderungen noch nicht zu stark fortgeschritten sind. Es sind zunächst sämtliche oben angeführten Medikamente zu vermeiden, gegen Schmerzen im Notfall Derivate der

Morphiumreihe zu geben (GRIEBEL, 1954).

Da es sich meistens um eine Reifungshemmung der Granulocyten handelt, sind die verschiedensten Verfahren zur Aktivierung und Fortsetzung des Reifungsprozesses erprobt worden, die heute jedoch nur noch historisches Interesse besitzen. Sie bestanden in der Applikation von Leberextrakten, wie Campolon, Hepatrat, Pernämyl, Folsäure, Vitamin B-Komplex, Nucleotiden, Pyrifer, Streptokokkenheilserum, Omnadin, Solganal, Transfusionen und Röntgenreizbestrahlung der langen Röhrenknochen (STEURER, 1948). Die Methode der Wahl ist heute nach MERTENS (1954) die Gabe von hohen Dosen Antibiotica, Penicillin eventuell in Kombination mit Streptomycin, Aureomycin oder Terramycin zur Begegnung der drohenden allgemeinen Bakteriämie und Toxinämie während der ersten vier bis sechs Tage. Das scheint wichtiger zu sein als Transfusionen, die den Zustand zwar bessern, die Leukocytenzahlen aber auf die Dauer nicht heben. Beachtenswert ist der gute Erfolg von ACTH oder Cortison bei vielen Fällen von Agranulocytose. Die allgemeinentzündungshemmende und andererseits stimulierende Wirkung der Nebennierenrindenwirkstoffe auf das Knochenmark mit Anstieg der Leukocytenzahlen sind positive Faktoren, auch an eine mögliche Behebung oder Besserung einer eventuellen Nebennierenrindeninsuffizienz ist gedacht worden, da die Sektion oft Nekrosen in diesem Organ bei Agranulocytose aufdeckt (MERTENS,1954).

Die Prognose der Agranulocytose ist heute weit besser als früher, besonders wenn gleich zu Beginn die richtige Diagnose gestellt und die richtige Therapie eingeleitet wird. Die Verantwortung gerade des Zahnarztes ist an dieser Stelle noch einmal besonders zu betonen im Hinblick auf die so wichtige Frühdiagnose, die zu stellen ihm gelegentlich zufallen kann. Zeigen doch die Erfahrungen der letzten 30 Jahre eindeutig, daß unter den lokalen Veränderungen die Nekrosen des WALDEYER'schen Rachenringes und der Mundhöhle an erster Stelle stehen (CSILLAG, 1956).

Panmyelophthise

Diesem schweren Krankheitsbild liegt eine Störung des gesamten obligat und fakultativ zur Hämocytopoese befähigten Mesenchyms zugrunde.

Die Panmyelophthise kann sich als Resultat der Einwirkung verschiedenster Schädlichkeiten einstellen, wie z.B. infektiös-toxischer bei Sepsis, Tuberkulose, Typhus, chemisch-toxischer durch Salvarsan, Sulfonamide, Urethan, N-lost, Arsen, Benzol, Goldpräparate, Strahlenschäden durch Röntgen-Radiumbestrahlung oder raumbeengender markzerstörender maligner Tumoren mit ihren Stoffwechselprodukten. Oft bleibt uns der kausale Zusammenhang völlig verborgen, so daß wir von "idiopathischen Formen" sprechen.

Bei der Panmyelophthise liegt eine Zellreifungsstörung vor, die sich partiell oder total auf alle drei Blutzellensysteme auswirken kann. Eine echte zellarme Markatrophie wäre im Falle einer Zellbildungsstörung zu finden.

Infolge der Summation von Agranulocytose, Anämie und Thrombopenie wundert es nicht, daß sich im Bereich der Rachenschleimhaut und der Tonsillen ähnliche areaktive Nekrosen mit thrombotischen Gefäßverschlüssen wie bei der Agranulocytose finden lassen (KNICK-EIGLER, 1952). Die Tonsillen können oedematös durchtränkt sein, geschwollen erscheinen und leicht bluten. Gelegentlich können starke Blutungen an allen Schleimhäuten auftreten und Petechien, Ekchymosen oder gar Suggilationen das gesamte Rachengebiet durchsetzen, so daß es wie eine einzige Wundfläche erscheint. Neben einer exulcerierenden Tonsillitis kann gelegentlich auch die Schleimhaut von kleinen Ulcerationen bedeckt sein (GRIEBEL, 1954). Die nicht von Blutungen durchsetzten Haut- sowie Schleimhautgebiete zeigen entsprechend der Anämie eine auffallende Blässe. Eine schmerzhafte Trockenheit kommt hinzu (SCHWARZ, 1956). Wie bei der Agranulocytose sind im Beginn die Symptome unklar, und die Diagnose kann meist erst nach mehreren klinischen Untersuchungen gestellt werden.

Neben einem plötzlichen Beginn mit schwerer Störung des Allgemeinbefindens, Fieber und starken Blutungen im Mund-

Rachenraum können sich unklare Beschwerden wie Schwäche, Gewichtsverlust über längere Zeit hin erstrecken (GRIEBEL, 1954).

Das Blutbild zeigt am Anfang als einziges Symptom nur eine Anämie mit Aniso- und Poikilocytose der Erythrocyten. Später erst kommen eine erhebliche Senkung der Granulocytenzahl mit Linksverschiebung und toxischer Granulation, ebenso eine Abnahme der Lymphocyten und Thrombocyten hinzu (STURM, 1955).

Das Sternalpunktat zeigt, ob es sich um eine Zellbildungs-, -reifungs- oder -ausschüttungshemmung handelt.

Differentialdiagnose: Zu Beginn können Anämie oder Agranulocytose Erwähnung finden, entscheidend sind Blut- und Knochenmarksbefund zusammen.

Therapie: Wie im allgemeinen, fällt hier im besonderen bei Erkenntnis des Zustandes dem Zahnarzt die Aufgabe der Herdsanierung zu: chronisches Antrumempyem, circum-apikale rarefizierende Prozesse sowie chronische Tonsillitis sind nach deren Beseitigung im Anfangsstadium der Erkrankung oft von günstiger Wirkung auf deren weiteren Verlauf. - Eine lokale vorsichtige Behandlung mit Kamillosan oder Kamillosept, ebenso vorsichtige Entfernung von Nekrosen sind angezeigt, bei lokaler Blutung kann man sich mit iv.-Injektionen von Vitamin C und Vitamin B in hohen Dosen helfen. Völlige Einschränkung der Einnahme von Analgetica sollte in jedem Falle veranlaßt werden (GRIEBEL, 1954).

Die Behandlung fällt dem Internisten zu. Erkannte Ursachen, wie Benzol, Röntgenstrahlen etc. müssen ausgeschaltet werden. Kleinere tägliche Bluttransfusionen von 200 ccm sind zur Auffrischung und Auffüllung des Blutes gut. Gabe von Leberextrakten, Eisen oder Kobalt bleibt ohne jeden Erfolg, und die letzten Endes alles beherrschende Sekundärinfektion kann meist nur kurze Zeit durch Antibiotica aufgehalten werden. Eine schwere hämorrhagische Diathese tritt als finale Erscheinung auf, die Prognose ist fast immer infaust.

b) Störung der Erythropoese

Anämien

Diesem, mit veränderter qualitativer Zusammensetzung des Blutes in Bezug auf Zahl der Erythrocyten und Gehalt an Hämoglobin einhergehenden Krankheitsbild liegen eine Reihe ätiologisch unterschiedlichster Faktoren zugrunde, die hier nur kurz Erwähnung finden sollen.
Es können vorliegen:

1. Posthämorrhagische - oder Blutungsanämien,
2. Anämien mit Störung der Zellbildung = aplastische Anämien,
3. Anämien mit Störung der Zellreifung,
   a) hyperchrome Anämien,
   b) hypochrome Anämien,
4. Durch Hämolyse entstandene Anämien,
   a) kongenital-hereditär,
   b) erworben.

ad 1) Akuter schwerer Blutverlust führt nach kompensatorischem Einströmen von Gewebsflüssigkeit zu Verdünnung des Erythrocytenanteiles und somit zum anämischen Zustand.

ad 2) Es handelt sich um eine meist nicht nur isoliert die Erythropoese des Knochenmarkes treffende Einwirkung von Strahlen (Röntgen, Radium) oder markverdrängenden Prozessen wie Reticulosen, Myelosen, Tumoren, die über Schädigung der Granulocytopoese und Thrombocytopoese schließlich zum Endzustand der Panmyelophthise führt.

ad 3 a) Für die an eine Störung der Bildung oder Zersetzung, Speicherung oder Resorption des Antiperniciosa-Prinzips als Summe von Intrinsic-Faktor und Vitamin B_{12} gebundene Form einer hyperchromen makrocytären Anämie kommen ätiologisch verschiedene Momente in Betracht: konstitutionell, infektiös oder toxisch bedingte Erkrankungen der Leber und des Verdauungstraktes.

ad 3 b) Alle exogenen oder endogenen, für den normalen Eisenstoffwechsel, d.h. für Zufuhr, Resorption und Verteilung ver-

antwortlichen Faktoren können bei Dysregulation oder Dysfunktion für pathogenen Eisenstoffwechsel ursächlich in Frage kommen und den Zustand einer hypochromen mikrocytären Anämie herbeiführen (maligne Tumoren, Eisenfixation im RES, ferner Infekte, Avitaminosen, Eiweißmangel, endokrine Ausfälle, Achylie, akuter, chronischer Blutverlust).

ad 4 a) Aus einer hereditären endogenen anatomischen sowie funktionellen Insuffizienz der Erythrocyten resultiert bei Fehlen pathologischer Hämolysine eine verkürzte Lebensdauer dieser Zellen mit hämolytischen Symptomen.

ad 4 b) Normale Erythrocyten werden durch pathologische Hämolysine und Hämagglutinine, also antierythrocytäre Antikörper (LAMBERS, 1959) vorzeitig zur Auflösung gebracht. Ihre Entstehung wird nach Infekten (besonders Virus- oder chronisch, wie Tuberkulose, Malaria) mit Reizung des ganzen RES und krisenhafter Zunahme der hämolysierenden Kraft der Milz, sowie ferner bei Systemerkrankungen wie Lymphogranulomatose, Lymphadenose, Lymphosarcomatose, Reticulosen, akuter Leukämie mit Hypoplasie der Erythropoese oder Zerfall leukämischer Infiltrate beobachtet.

Alle aufgezeigten anämischen Zustände mit unterschiedlicher kausaler und formaler Genese gipfeln letzten Endes in einem den ganzen Organismus betreffenden chronischen Sauerstoffmangel. Dieses Sauerstoffdefizit stellt den adäquaten Reiz dar, der über zentralnervöse Regulationszentren im Diencephalon und Hypothalamus (Nucleus supraopticus und - paraventricularis, Tuber cinereum) auf dem Wege über Vagus und Sympathicus im Rahmen einer allgemeinen vegetativen Gesamtumschaltung zu einer Ausschüttung der das rote Blutbild stimulierenden humoralen Faktoren führt. Es sind dies hämopoetische oder Menkinwirkstoffe, wie Erythropoetine, daneben Neutro-Lympho- und Eosinopoetine, Leukohormone, die unterschiedliche Proteine darstellen und vermutlich im RES von Leber und Milz gebildet werden (HOFF, 1959).

So wird verständlich, daß es bei vielen Formen von Anämie, seien es Perniciosa oder hämolytische Syndrome, zu einer Ak-

tivierung und Proliferation reticulohistiocytärer Zellelemente mit Differenzierung zu Hämocytoblasten kommt, also zu reticulogener intra- oder extraossaler Hämocytopoese. Am kompensatorischen Charakter der extraossalen Reaktionen besteht kein Zweifel, und man spricht von reaktiver myeloider Systemhyperplasie oder kompensatorischer extraossärer myeloider Metaplasie mit starken erythrämoiden Reaktionen, in die das RES bzw. RHS im weiteren Sinne, also Leber, Milz, Lymphknoten mit einbezogen werden können. Leider ist dieser Kompensationsversuch frustran, da die extramedulläre Hämopoese bei Erwachsenen keine voll funktionsfähigen Zellen zustande bringt (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Aus diesen Tatsachen heraus sind die Befunde zu verstehen, die sich neben allgemeiner starker Lymphknotenschwellung, Leberschwellung vor allem als Milztumor zeigen. Er kann bedingt sein durch reaktive Hyperplasie bzw. Metaplasie mit vorwiegender Wucherung des reticulo-histiocytären Anteils und eine verstärkte knochenmarkshemmende Eigenschaft besitzen.

Primäre Schleimhautatrophie des Magens mit chronischer atrophierender Gastritis des Fundus und letzlich histaminrefraktärer Anazidität, in 50 % der Perniciosa-Fälle eine funikuläre Myelose mit Parästhesien sind allgemein bekannte Erscheinungen (STURM, 1955).

Vitamin B_{12}- und Eisenmangel führen vorwiegend zu einer Atrophie schnellwachsender Gewebe (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Das zeigt sich als eines der lokalen Symptome im Mund-Rachenraum mit seiner starken mechanischen Beanspruchung. Die rissige trockene atrophische Schleimhaut mit Rhagadenbildung im Rachen und Oesophagus, im Mund und an den Lippen bereitet starke Schluckschmerzen und eventuell bis ins unerträgliche gesteigertes Brennen (PLUMMER-VINSON-Syndrom). Eine wachsartige Blässe der Schleimhaut ohne jeglichen gelben Ton fällt auf. Eine atrophische Glossitis kann hinzukommen, die demnach nicht, wie oft gemeint, ausschließlich bei Perniciosa auftritt (BARRAUD, 1947).

Je nach Menge des freiwerdenden indirekten Bilirubins und Hämosiderins durch Zellzerfall zeigt sich bei der perniciösen Anämie entweder eine leicht bis stark gelbe Verfärbung von

Rachen- und Mundschleimhaut oder eine Verfärbung nur des Rachengebietes bei auffallend weißer Mundschleimhaut, es kann auch jegliche Farbänderung fehlen und das gesamte Mund-Rachengebiet erscheint ausgesprochen blass und anämisch. Diese Befunde sind nicht unbedingt charakteristisch für perniciöse Anämie, sie zeigen nur den Schweregrad der Erkrankung an. Ähnliche Befunde sieht man bei Ikterus und chronischer Tuberkulose (EICKEN-TREECK, 1951). - Eine exfoliative atrophische Glossitis (HUNTER) ist zwar ein typisches, aber ebenfalls nicht allein pathognomonisches Merkmal der Perniciosa. Die Zunge ist glatt, glänzend und sehr empfindlich. Eine akute oder subchronische Entzündung der Schleimhaut des Rachens kann sich an die entzündlichen Zungenveränderungen anschliessen und zu ulcerierenden Prozessen mit starker Zerfallsneigung führen, die differentialdiagnostisch gegen nekrotisierende Entzündungsprozesse der PLAUT-VINCENT-Angina z.B. abzugrenzen sind.

Hämolytische Anämien führen ebenfalls zu mehr oder weniger starker Gelbverfärbung der Haut und der sichtbaren Schleimhäute bei hyperchrom verändertem Serum infolge des Blutzellzerfalls.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei allen Formen von Anämie eine Blässe von Haut und Schleimhaut auftritt, gelegentlich wie erwähnt strohgelb-tingiert. Es scheint jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, daß Schleimhautbefunde, besonders am Rachen, wesentlich eindeutiger sind als Hautveränderungen, da hier lediglich eine zirkulatorisch bedingte Blässe vorliegen und eine Anämie vortäuschen kann (STURM, 1955).

Ein wichtiges Symptom vieler Anämien ist die hämorrhagische Diathese, die sich in punkt- bis streifenförmigen submucösen Blutungen äußert oder sich anläßlich kleiner Verletzungen auch spontan einstellen kann. Zum Teil handelt es sich hier um Kreislauf- bzw. Wandschäden infolge gestörter Trophik bei chronischem Sauerstoffdefizit aller Gewebe (BLUMENFELD, 1931). Dazu kommt eine zusätzlich die leukocytäre und thrombocytäre Fraktion des Knochenmarks treffende Reifungshemmung (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Abschließend sei noch einmal betont, daß sich Mund- und

Rachensymptome schon frühzeitig einstellen können und die Feststellung dann um so wichtiger ist, da eine Frühdiagnose in allen Fällen den Erfolg der Therapie und somit den Verlauf der Krankheit wesentlich beeinflussen kann. Auffallende allgemeine Symptome wie Kreislaufinsuffizienz, eventuell orthostatischer Kollaps, Herzattacken, leichte Oedeme, Fieber, Müdigkeit und Arbeitsunlust sind ebenfalls auf ein Grundleiden hinweisende und also zu beachtende Momente, und der Zahnarzt sollte z.B. bei schmerzhaften Eingriffen und Lokalanästhesie einem eventuellen Kollaps zu begegnen wissen (Coramin, Cardiazol, Sympatol etc.) und es nicht versäumen, wenn er eintritt eine interne Untersuchung mit Herstellung eines Hämatogramms zu veranlassen (MATHIS, 1956).

Das Blutbild zeigt Unterschiede, je nach Art der Anämie.

1. Blutungsanämien
   Je nach vorhandenen Eisenreserven und deren Ergänzung resultiert eine mikrocytäre hypochrome Anämie.
2. Aplastische Anämien
   Stark verminderte Zahl normaler Erythrocyten mit Normochromie bei Reticulocytensturz, Leukopenie und Thrombocytopenie.

3 a) Hyperchrome makrocytäre Anämien
Reticulocytensturz, da keine Reifung zu Normocyten, sondern Bildung von hyperchromen kernhaltigen Megaloblasten und kernlosen Megalocyten mit Rechtsverschiebung des PRICE-JONES-Kurvengipfels durch Vergrößerung des Durchmessers und Verbreiterung der Basis durch Aniso-Poikilocytose. Zehnmal stärkerer Zellzerfall ergibt Anreicherung des Blutes mit indirekt diazoreagierendem, d.h. eiweißgebundenem Bilirubin. Leukopenie mit riesenstabkernigen hypersegmentierten Neutrophilen, Thrombocytopenie mit Veränderung der Megakaryocyten.

3 b) Hypochrome mikrocytäre Anämien
Hämoglobinarme Erythrocyten mit Mikrocytose und Poikilocytose, normaler Leukocytenbestand, relative Lymphocytose, Färbeindex 0,5 - 0,7.

4 a) Hämolytische Anämien, hereditär-kongenital
Formveränderung der Erythrocyten zu Kugel-Sichelzellen, Elliptocyten und Sphärocyten mit Verkleinerung des Durch-

messers und Linksverschiebung des Maximums der PRICE-JONES-Kurve. Resistenzminderung gegenüber hypotonischer NaCl-Lösung. Reichlich Reticulocyten und Normoblasten zur Kompensation. Serum meist hyperchrom.

4 b) Erworbene hämolytische Anämien

Antierythrocytäre Antikörper führen über Kugelzellbildung zur Hämolyse und Hämoglobinämie, Erhöhung des indirekten Bilirubins. Anstieg der Reticulocyten und Erythroblasten.

Differentialdiagnostisch kommen, wie schon erwähnt, hepatischer oder cholostatischer Ikterus oder Hämochromatose (RECKLINGHAUSEN) bei Bronzediabetes in Betracht.

Die Therapie obliegt dem Internisten, da sich eine lokale Behandlung wegen Fehlen schwererer Rachen- oder Mundsymptome erübrigt. Nur können kleinere Ulcera mit H_2O_2 gereinigt werden, Blutungen durch Hämostyptica wie Clauden, Manetol,Thrombin, Topostasin, Sangostop, oder Vitaminpräparate wie Rutin, Vitamin K oder durch Stryphnon gestoppt werden. Vorsicht bei operativen Eingriffen ist angezeigt, ebenso sind bei Lokalanästhesie wegen Kollapsneigung Kreislaufmittel am besten gleich bereitzustellen (Sympatol etc.).

Die kausale Behandlung erstreckt sich von Transfusionen über parenterale Zufuhr weitgehend gereinigter Leberextrakte wie Pernaemyl, Campolon, später peroraler Gabe von Hepatrat, Vitamin B_{12}, Vitamin-Komplexpräparate bei Perniciosa, über Eisengabe parenteral in Ferro- und Ferriform, peroral nur in Ferroform oder kombiniert mit HCl, Vitamin C und Kobalt als Knochenmarksreiz für Reticulocytenanstieg bei hypochromen Anämien; bis zur Milzexstirpation bei hereditären hämolytischen Anämien (STURM, 1955).

Da es sich hier um eine Vielfaktorenkrankheit handelt, was einerseits Ursache, andererseits Verlauf betrifft, kann eine allgemeingültige Prognose nicht gestellt werden.

c) Störung der Thrombocytopoese

Hämorrhagische Diathesen

Unter diesen Begriff fallen alle Krankheitsbilder, die verbunden sind mit dem Auftreten einer Blutungsneigung, mit Bildung von Purpura, Petechien, Hämatomen oder spontaner Blutung, bis zu schwerer Blutstillbarkeit. Je nach Ausfall von verschiedenen, für Blutgerinnung und Blutstillung verantwortlichen Faktoren, sind zu unterscheiden:

1. Thrombopathien - zelluläre Diathese
   Störung der Plättchenbildung und -funktion,
2. Koagulopathien - plasmatische Diathese
   Störung der Blutgerinnung,
3. Vasopathien - vasculäre Diathese
   Störung der Gefäßfunktion,
4. Hämorrhagische Diathese als fakultatives Begleitsymptom verschiedener Erkrankungen.

ad 1 a) Die essentielle Thrombopenie (WERLHOF)
Während die akute Form meist die Folge einer anaphylaktischen Reaktion auf chronische Herdinfekte oder andere unbekannte Stoffe ist, weist bei der chronischen Form ein steter Milztumor auf die Ursache hin: Bildung eines spezifischen Faktors, der entweder zu verstärkter Zellreifungshemmung mit verminderter Thrombocytenbildung oder erhöhtem Thrombocytenzerfall im Knochenmark selbst führt.

ad 1 b) Die essentielle Thrombasthenie (GLANZMANN) mit funktioneller Insuffizienz der Thrombocyten ist dominant vererbbar.

ad 2 a) Hämophilie
Zu unterscheiden sind Hämophilie A bei Fehlen von antihämophilem Globulin und Hämophilie B bei Fehlen des Christmasfaktors, also jeweils Mangel an Plasmafaktoren der Thrombokinase (Prothrombokinase) und verzögerter Abgabe derselben durch die Thrombocyten.

ad 2 b) Prothrombinmangelzustände können ihre Ursache in Leberfunktionsstörungen unterschiedlicher Genese haben, ferner Vitamin K-Mangel bei ungenügender Resorption.

ad 3) Gestörte Gefäßfunktion mit erhöhter Permeabilität der Gefäßwände können das Ergebnis sein der Einwirkung rheumatischer Affektionen, Vitaminmangel (Scorbut), einiger Medikamente wie Chinin, Pyramidon, Phenazetin, Salizyl, Barbiturate oder als Folge von Teleangiektasien (OSLER) auftreten.

ad 4) Alle schweren Blutkrankheiten wie Leukämie, Perniciosa, Panmyelophthise alterieren die normale Thrombocytenbildung entweder durch thrombocytolytische, im RES (besonders Milz) gebildete Substanzen im Zuge reaktiver kompensatorischer Systemhypertrophie oder durch Ausschaltung der Thrombocytenbildung im Knochenmark selbst (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). - Des weiteren treten symptomatische Thrombopenien auf bei Infekten mit toxischer Schädigung der zentralen (Knochenmark) oder peripheren (Blut) Thrombocyten sowie der Kapillarwände selbst; bei Lebererkrankungen durch mangelhafte Fibrinogenbildung und Vitamin K-Mangel, Nierenerkrankungen mit Hypertonus und Urämie, Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren, besonders Carcinom (STURM, 1955).

Der klinische Befund bei hämorrhagischer Diathese, die nicht als Krankheit sui generis sondern nur als Symptom verschiedenster Grundleiden zu werten ist, äußert sich dementsprechend auch bei prinzipiell gleichen Erscheinungen nur in graduellen Unterschieden der auftretenden Blutungen im Rachenbereich (GRIEBEL, 1954). Daß also Isomorphie nicht Isogenie zu bedeuten braucht (ROTTER u. BÜNGELER, 1955), ist in diesem Falle ohne weiteres verständlich.

Bei chronisch periodischem Verlauf des Morbus maculosus WERLHOF kann es vom Auftreten punktförmiger, also petechialer oder isolierter Blutungen über ausgedehnte flächenhafte Hämorrhagien unter dem Epithel und unstillbaren alarmierenden Schleimhautblutungen im gesamten Mund-Rachenraum ohne jede erkennbare Ursache bis zur Hämatemesis kommen. Es sind dies jeweils Hämorrhagien per diapedesin, also Sickerblutungen, multilokulär, diffus, träge und anhaltend bei makroskopisch nicht veränderter Schleimhaut (GRIEBEL, 1954).

Bei dominant hereditärer Thrombopathie (GLANZMANN) treten diese Erscheinungen schon in frühester Jugend auf, ebenfalls schubweise mit symptomfreien Intervallen (STURM, 1955).

Im Gegensatz dazu kann man bei Hämophilie nicht direkt von hämorrhagischer Diathese sprechen, da spontane Schleimhautblutungen meist fehlen, dagegen Massenblutungen ins Gewebe bei geringstem stumpfen Trauma, oder unstillbare, mitunter tödlich endende Blutungen nach Wundsetzung auftreten.

Die nach Gefäßwandschädigung beobachteten Blutungen sind zumeist punktförmig entsprechend den lokalen Wandläsionen. Häufiger noch als Rachenschleimhautblutungen finden sie sich in der Haut im Zentrum urtikarieller oder papulöser Effloreszenzen, bei Scorbut daneben vorwiegend in der Gingiva; bei OSLER'scher Krankheit innerhalb der Teleangiektasien auch in der Magen-Darm- und Nasenschleimhaut.

Symptomatische Diathesen zeigen mit dem Ausmaß ihrer punkt- bis flächenhaften Haut-Schleimhautblutungen oder schwer stillbaren Blutungen nach Extraktionen die Schwere der Grundkrankheit an.

Bei vielen Formen chronischer hämorrhagischer Diathese lassen sich mäßig vergrößerte, weiche, gut verschiebliche und gut abgrenzbare Lymphknoten finden. Es besteht Schmerzlosigkeit der chronisch generalisierten Lymphknotenschwellung (LÜSCHER, 1956).

Im Blutbild des Morbus WERLHOF läßt sich ein Absinken der Thrombocytenzahl auf 50 000 - 10 000/ ccm feststellen infolge einer Ausschüttungs- und Reifungshemmung bei ausreichendem oder vermehrtem Megakaryocytenbestand im Knochenmark. Normale Thrombokinaseabgabe bedingt normale Gerinnungszeit, der Zellmangel aber stark erhöhte Blutungszeit.

Die normale Thrombocytenzahl bei Morbus GLANZMANN gleicht die bestehende funktionelle Insuffizienz der Thrombocyten und die damit stark verlängerte Gerinnungszeit bei normaler Blutungszeit nicht aus.

Bei Hämophilie macht sich eine verzögerte Thrombokinaseabgabe durch Fehlen von antihämophilem Globulin oder Christmasfaktor in verlangsamter Thrombinbildung und deutlich verlängerter Gerinnungszeit bemerkbar. Die Gesamtzahl der Thrombocyten ist normal.

Ein infektiös-toxisch oder "rheumatisch" bedingter Thrombocytensturz fällt unter symptomatische Thrombopenien bei mitunter leichter Eosinophilie (Rheuma) und meist hypochromer

Anämie (Scorbut) als parallellaufendes Symptom der Avitaminose und nicht nur Folge des Blutverlustes (MATHIS, 1955).

Differentialdiagnostisch wäre noch einmal das Fehlen von Spontanblutungen bei Hämophilie zu betonen.

Das Ziel der Therapie ist neben einer Ausschaltung der Ursache auf Kompensation der fehlenden, an der Blutgerinnung und Blutstillung beteiligten Anteile gerichtet. - Der Morbus WERLHOF wird in seiner chronischen Form oft entscheidend gebessert durch Splenektomie, in seiner akuten Form durch Transfusionen und Beseitigung von Herdinfekten. Die Behandlung der Hämophilie beschränkt sich auf Gabe von Hämostyptica und ist letzten Endes unbefriedigend, da sie kausal nichts ändert. Natürlich kämen noch Lokalbehandlung (Ruhigstellung, Elektrokoagulation, Drucktamponade) oder wiederholte Blut-Plasmatransfusionen in Frage (STURM, 1955).

Alle Formen vasculärer Diathese werden in Verbindung mit Behandlung der Grundkrankheit (Rheuma, Infekte) durch Antihistaminica bei allergischen Formen oder gefäßabdichtende Mittel wie Calcium, Vitamin C und Vitamin P zu beeinflussen gesucht. Die akute symptomatische Thrombopenie erfährt oft durch Gabe von ACTH oder Cortison eine schnelle Besserung.

Für den Zahnarzt bleibt also nur übrig, Prophylaxe zu treiben, angesichts unbedingt notwendiger operativer Eingriffe. Sollten sie nötig sein, stehen ihm in leichteren Fällen einige lokal blutstillende Mittel zur Verfügung wie Stryphnongaze zur Tamponade, auch als Pulver erhältlich mit adrenalinähnlicher Wirkung oder Manetol (Bayer), ein thrombokinasehaltiger Rückenmarksextrakt, Clauden, ebenfalls thrombokinasehaltig, aus Rinderplasma gewonnenes Thrombin = Topostasin oder 10 % Calciumlösung 10 ccm als iv.-Injektion. Die Herdsanierung sollte zwar im Hinblick auf Ursachenbeseitigung vorgenommen, aber mit größter Vorsicht durchgeführt werden.

Die Beendigung des hämorrhagischen Zustandes hängt von Charakter und Intensität der Grundkrankheit ab.

2. Hämopathien mit Zellüberschuss

a) Störung der Leukopoese

α) reversible Proliferationen

Reaktive reticuläre-lymphoide Hyperplasie

Am lymphoepithelialen Gewebe des Rachenringes können sich sowohl isoliert an seinen Einzelorganen wie Tonsillen, als auch in seiner Gesamtheit reversible hyperplastische Prozesse abspielen. Sie können regeneratorischen, also zielgerichteten Charakter tragen, wenn sie in der Folge von peripherem Zellmangel auftreten, der das physiologische Stimulans zur Aktivierung der homo- und heteroplastischen Teilungspotenz der Reticulumzellen darstellt. Sie können für sich aber auch das Primat beanspruchen im Hinblick auf Entwicklung einer Systemerkrankung, die sowohl das lymphoide als auch das reticuläre Stroma gesondert erfassen kann. An welcher Stelle diese Systemerkrankung einen Umschlag, d.h. eine Entdifferenzierung erfährt, genauer gesagt, wo die biologische Grenze des Überganges von reaktiver temporärer zu autonomer systematisierter, also irreversibler Hyperplasie, bzw. Neoplasie liegt, läßt sich nicht bestimmen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Die undifferenzierte Reticulumzelle ist nach ihrer Umbildung in die hämocytoblastische Form fähig, rote und weiße Blutzellen aus sich entstehen zu lassen. Mangel an eben diesen Zellen im strömenden Blut führt über eine Aktivierung zur Proliferation reticulo-histiocytärer Elemente, damit zur Zunahme von Gewebssubstanz und sichtbarer Schwellung, wenn sich dieser Prozeß im Rachenbereich abspielt. Es können sich also zentrale Zellbildungsstörungen wie akute Monomyelosen oder meist chronische Panmyelosen mit leukämischer oder erythrämoider Reaktion des Blutes oder Mangelanämien etwa an den Tonsillen in gleicher Weise äußern; ebenso wie periphere Zellzerstörung bei den ätiologisch unterschiedlichen hämolytischen Anämien, oder paroxsysmaler Hämoglobinämie durch Kälteagglutinine. Die durch Wirkstoffmangel entstandene Knochenmarksinsuffizienz mit pathologischen Blutveränderungen kann Remissionen erfahren durch Angebot eben dieser fehlenden Stoffe (Eisen, Vitamin B_{12}, Folsäure,

humorale Wirkstoffe). Dadurch nimmt die extraossäre, bzw. extramyeloide Systemhyperplasie temporären und reversiblen Verlauf und die sichtbaren Schwellungen im Rachengebiet gehen unter der Therapie zurück.

Systemhyperplasien des lymphoreticulären Parenchyms, deren Ätiologie unterschiedlich, zum Teil unbekannt ist, zeigen einen ähnlichen pathogenetischen Mechanismus (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). So können Lymphadenosen am Anfang nur das Bild hyperplastischer Wucherung zeigen und unter nachfolgender Einbeziehung des peritonsillären Gewebes an den Gaumentonsillen beginnen. Wenn durch rechtzeitige Gabe von ACTH oder Cortison eine Hemmung der lymphatischen Proliferation, also Remission erfolgt (HAUS, 1959), so sind histologisch nur kurze Zeit die Zeichen einer reaktiven Hyperplasie zu sehen: Viele deutlich erkennbare Keimzentren mit breiten Lymphocytenwällen im Gegensatz zur Lymphadenose mit ihrer weitgehenden Destruktion bei fehlenden oder sehr kleinen Keimzentren. Mitunter ist eine Kombination von reaktiven und entzündlichen Vorgängen zu beobachten: Sinuskatarrh mit Wucherung, Schwellung, Desquamation und Regeneration der Sinusendothelien, viele lymphoide Zellen, Histiocyten, Phagocyten, Leukocyten und Fibrin in den Sinus. Gewöhnlich ist es jedoch überaus schwer, reversible Hyperplasien von irreversiblen neoplastischen Prozessen verbindlich nach dem histologischen Bilde voneinander zu trennen.

Der Ausgangsort einer essentiellen Reticulose oder auch nur Begleitreticulose ist nicht selten der lymphatische Rachenring. Eine Vergrößerung der Gaumen-Zungengrund- oder Rachentonsille erweckt den Eindruck einer einfachen Hyperplasie, die am Anfang auch tatsächlich vorliegen kann, wenn der Reiz zur Reticulumzellwucherung die physiologische Grenze nicht überschreitet und es spontan oder durch Therapie zur Remission kommt.

Auch alle Granulomatosen zeigen primär entweder eine lokale oder generalisierte reine reticulo-histiocytäre Proliferation oder eine lymphadenoide Hyperplasie mit erwähnter entzündlicher Komponente. Es besteht in jedem Falle die Möglichkeit zur völligen Rückbildung, so daß also alle Veränderungen als reaktiv (auf ein unbestimmtes Agens) und temporär, also reversibel erscheinen.

Im Rahmen immunisatorischer Tätigkeit des RES bzw. RHS können lokale oder allgemeine Infekte eine vorübergehende hyperplastische Umwandlung der Rachenorgane bewirken mit Antikörperbildung in Plasmazellen aus proliferierten Mesenchymzellen (DRABE, 1961) und Lymphocytenbildung in der throphotropen- oder Heilphase. Diese Reaktionen unterstehen dem steuernden Einfluß des vegetativen N.S. und den Drüsen mit innerer Sekretion, besonders der Hypophyse und der Nebennierenrinde. ACTH und Glukokorticoide hemmen die Histiocytenproliferation und Antikörperbildung, STH und Mineralokorticoide steigern sie (HAUS, 1959).

Der lokale Befund im Rachen zeigt sich bei reinen reaktiven Hyperplasien nur in Schwellung der Tonsillen und der Seitenstränge, also des peritonsillären Gewebes, ohne entzündliche Schleimhautveränderungen wie Rötung, Infiltration, petechiale Blutungen, Beläge oder Exulcerationen. Treten solche Erscheinungen auf, steht eine reversible Hyperplasie in Frage, und es muß an eine ernstere Ursache gedacht werden (LEIPOLD, 1960).

Das Blutbild zeigt meistens eine reaktive Lymphocytose, die sich von einer lymphatischen Leukämie durch hochgradige Linksverschiebung, also leukämoider Reaktion bei starker Zellunreife mit toxischen Granulationen unterscheidet (STURM, 1955).

Eine Therapie einzuleiten ist nicht nötig, da es sich um reversible Schwellungen handelt.

Mononucleosen

Unter dieser Bezeichnung wird ein hämatologischer Symptomenkomplex verstanden, dem einerseits verschiedene Krankheitsbilder zugrunde liegen, deren ätiologisch und pathogenetisch klare Abgrenzung gegeneinander aber andererseits nicht möglich ist (SCHULTEN, 1949). Charakteristisch ist nach GRIEBEL (1954) das Vorherrschen von lymphocytären, plasmocytären oder monocytären Zellen im peripheren Blut, und vielfach findet man eine Symptomentrias von

1. Mundschleimhautveränderungen mit Fieber,
2. Milztumor,
3. Drüsenschwellung.

Die in der Gliederung angeführten Erkrankungen sollen nun gesondert zur Darstellung kommen.

Infektiöse Mononucleose, epidemisches Drüsenfieber (PFEIFFER)

Es handelt sich um eine infektiöse, wohl durch ein lymphotropes ultravisibles Virus hervorgerufene Systemerkrankung des lymphatischen Apparates mit besonderer Beteiligung des ganzen lymphatischen Rachenringes (LÜSCHER, 1956).

Histopathologisch liegt eine generalisierte systembezogene Reticulo-Histiocytose, also reticuläre Hyperplasie mit Übergängen von Reticulumzellen zu Histiocyten und Monocyten vor mit perivasculärer Infiltration durch eben diese großen mononucleären Zellen nach deren Ablösung vom Zellverband (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Dieser Vorgang kann mit reaktiver Hyperplasie des lymphoiden Parenchyms, also der Follikel selbst verbunden sein, kann aber auch durch Druckatrophie und Überlagerung mit reticulogenen Zellelementen zu deren Untergang führen. Im ersten Fall entstehen neben Vergrößerung und Auflockerung der Keim-Reaktionszentren und Erweiterung der Lymphocytenwälle viele neue Pseudofollikel mit undeutlichem 2-schichtigem Aufbau. ROTTER u. BÜNGELER (1955) finden als Zellsubstrat im lymphoepithelialen Gewebe als Abkömmlinge des reticulohistiocytären Anteiles:

1. Lymphoidzellen,
2. lymphoide-lymphatische Monocyten,
3. Monocytoide,
4. lymphatische Plasmazellen,
5. Lymphoblasten,
6. reife Lymphocyten.

Mitunter sieht man diese Zellen auch als Reizformen reifer Lymphocyten an, die rückbildungsfähig sind und zu einer postinfektiösen Lymphocytose führen können (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Beim tonsillären Typ des Drüsenfiebers können im Verlauf einer starken Schwellung des Rachenringes an den Gaumentonsillen die verschiedenen Formen einer katarrhalischen, follikulären, membranösen oder ulcerierenden Angina gefunden werden. Es

kommt vor, daß eine Beteiligung der Gaumenmandeln ausfällt und eine vorwiegende Angina der Rachentonsille besteht, die bei einfacher Untersuchung des Mundes nicht feststellbar ist, von der man aber weiß, daß sie oft stürmisch, protrahiert, mit hohen Temperaturen und ausgedehnten Lymphknotenschwellungen zu beiden Seiten des Halses verläuft (WESSELY, 1957).

Bei stets fehlenden Mundschleimhautveränderungen, aber einer Rötung des gesamten Schleimhauttraktes der oberen Luftwege besteht fast immer beidseitig eine akute Tonsillitis mit ausgedehnten, konfluierenden, jedoch nicht festanhaftenden weiß-grauen Belägen meist an der nach medial gekehrten Tonsillenoberfläche, nach deren Ablösung Ulcera erscheinen (SCHWARZ, 1956). Diese tonsillären Veränderungen sind eine häufige, aber nicht obligate Erscheinung, treten meist erst nach den Lymphknotenschwellungen auf und stehen in keiner Beziehung zu ihnen, so daß differentialdiagnostisch eine postanginöse Lymphadenitis ausgeschlossen werden muß. Erst die typischen Blutveränderungen oder verschiedenen klinischen Formen wie hepato-splenomegale, meningitische oder lymphatische Form geben den unspezifischen Tonsillenveränderungen eine Bedeutung; es ist die Tonsillitis also nur die lokale Auswirkung einer Allgemeinerkrankung (BARRAUD, 1947).

Die akuten und zumeist generalisierten Lymphknotenschwellungen zeigen sowohl Spontanschmerz als auch Druckschmerzhaftigkeit, bei Palpation am Hals stellt man fest, daß sie prallelastisch, gut abgegrenzt und verschieblich sind; ein kollaterales Oedem kann auftreten (SCHWARZ, 1956). Einschmelzungen von Lymphknoten sind jedoch ganz selten. Bei generalisierter Form ist die Milz in 50 % der Fälle palpabel und eine Leberschwellung vorhanden. - Überdies fällt auf, daß das Krankheitsbild äußerst wechselnd ist. Die toxisch-septische Form kann unabhängig vom stets günstigen Ausgang einen sehr schlechten Allgemeinzustand mit dem charakteristischen wochenlang anhaltenden Fieber und Hals-Kopf-Gliederschmerzen zur Folge haben.

Als sicheres diagnostisches Mittel dient das Blutbild. Es wird ein Anstieg der weißen Blutzellen von 10 - 80 000 verzeichnet, wobei gemäß der Reizung des lymphocytären und reticuloendothelialen Apparates Zwischenstufen reticulärer Zellen, sowie

Lymphocyten und Monocyten lymphatischer Herkunft beobachtet werden. So ist nach SCHWARZ (1956)

1. die Lymphzellenangina am häufigsten.
   Bei einer Mononucleose von 50 - 90 %, mäßiger Leukocytose mit geringen pathologischen Veränderungen der Neutrophilen und normalem roten Blutbild sind die stets oxydasenegativen Lymphoblasten und Lymphocyten wegen der Gefahr einer Verwechslung mit lymphatischer Leukämie besonders zu beachten: sie sind groß, jungkernig, mit perinucleärer Aufhellung und leuchtend roten Azurgranula im breiten himmelblauen Protoplasma. Dagegen zeigt die Lymphadenose krankhaft veränderte Lymphocyten mit großem Kern und schmalem Plasmasaum. - 3 bis 5 % Plasmazellen können nachweisbar sein.
2. Plasmazellenangina
   mit reaktiver Vermehrung der Plasmazellen.
3. Monocytenangina
   mit reaktiver Vermehrung der Monocyten.

Zur Differentialdiagnose:

1. leukämische Lymphadenose;
   das Fehlen hämorrhagischer Diathese, die intakte Erythropoese und die günstige Prognose schließen sie aus. Bestätigung der klinischen Diagnose durch positive Paul-Bunnel-Reaktion, die bei Leukämie immer negativ ist.
2. Agranulocytose;
   hier fehlen Drüsenschwellungen!
3. Diphtherie;
   Abstrich und Kultur klären.
4. Sepsis;
5. PLAUT-VINCENT-Angina;

Die Therapie ist rein symptomatisch und erstreckt sich auf Applikation von Aureomycin oder Terramycin zur Virusvernichtung, wobei der Erfolg weniger sicher ist als bei bakteriellen Infektionen (LÜSCHER, 1956). Sofern eine Angina vorliegt, wird

die übliche Behandlung eingeleitet, bei Affektionen der Rachenmandel kann man eine Instillation von Nasentropfen aus Argentum colloidale 5 % mit Adrenalin oder Privin wie bei akuter Rhinopharyngitis, oder Targesin 2 % vornehmen. Eine Allgemeinbehandlung in Form wiederholter kleiner Transfusionen mit Blut oder γ-Globulin in der Dosierung von 0,2 ml pro kg Körpergewicht führt zu komplikationsloser Abheilung.

Trotz mitunter schweren Verlaufes ist die Prognose immer gut, da keine Komplikationen wie hämorrhagische Diathese oder Lymphknoteneinschmelzung zu erwarten sind.

Monocytenangina

Diese Form einer Angina wird als Krankheit sui generis sowohl den Blutkrankheiten als auch den anderen Formen von Mandelentzündung gegenüber abgegrenzt (ZIEGLER, 1951). Die Ätiologie ist unklar, eine allergische Reaktion oder ein ultravisibles lymphotropes Virus finden Erwägung. Tatsache ist, daß viel häufiger als allgemein angenommen wird, schwere Anginen mit zeitweise leukämieartig verändertem Blutbild einhergehen, wobei wiederum nicht entschieden ist, ob die Blutveränderung primär auftritt und die Veränderungen an den Tonsillen nur Sekundärerscheinungen sind (GÜTTICH, 1948).

Neben den entzündlichen Zeichen an den Tonsillen wie Hyperämie und nachfolgender oedematöser Durchtränkung des Gewebes, Wucherung und Desquamation des Kryptenepithels zeigt das histologische Bild an Stellen der Ulcera die Merkmale der Nekrose mit fehlender Kernfärbung und eine Zunahme der Follikel mit auffallend breiten Lymphocytenwällen.

Die Stadien einer katarrhalischen, lacunären, fibrinösen bis nekrotisierenden Angina mit Neigung zu peritonsillären Abszessen und Mitbeteiligung der Mundschleimhaut und Gingiva in Form einer Stomatitis ulcerosa werden schnell durchschritten (WESSELY, 1957). Die lacunäre Form bildet Eiterpfröpfe in den Krypten aus, gelblich-weiße lacunäre Beläge und zuweilen schon grau-schwarze Nekrosen. Die fibrinöse Form der Monocytenangina ist die am häufigsten vorkommende (ZIEGLER, 1951). Zusammenhängende, erst leicht abstreifbare grau-weiße, später

festhaftende gelb-grünliche oder schwärzliche Beläge sind im Gegensatz zur Diphtherie nur auf die Tonsillen beschränkt und lassen bei erhaltener Schleimhaut keine Blutungen beim Ablösen entstehen (ZANGE, 1954). An ihre Stelle treten sehr schnell eitrig belegte flachere oder tiefgehende Geschwüre mit unregelmäßigem Grund und ergeben kraterförmige Gewebsverluste (KNICK-EIGLER, 1952). Diese nekrotisierende Angina kann uni- oder bilateral auftreten. Auffallend ist bei einer möglichen Gaumenmandelschwellung bis zur Mittellinie die fehlende Beteiligung des peritonsillären Gewebes am entzündlichen Geschehen oder an eitriger Einschmelzung (ZIEGLER, 1951). Es ist nur etwas gerötet, stark durchfeuchtet und von samtartigem Aussehen. Eingestreute Lymphfollikel sind deutlich erkennbar (GRIEBEL, 1954).

Neben einer Milz- und Leberschwellung besteht allgemeine Lymphknotenschwellung. Die starke Druckempfindlichkeit und Schmerzhaftigkeit besonders der regionären Halslymphknoten fallen auf. Höchst selten erfolgt eitrige Einschmelzung (KNICK-EIGLER, 1952). Bei 10 % der Fälle steigt die Temperatur auf 40 - 41°, und es können schwere septische Allgemeinerscheinungen (Schüttelfrost etc.) auftreten. Meistens allerdings ist der Allgemeinzustand gut.

Im Blutbild sind neben einem Anstieg von Lymphocyten und Monocyten zahlreiche plasmazelluläre und monocytoide Zwischenstufen zu erkennen, die als Lymphoidzellen zusammengefaßt werden. Leichte Zunahme der Granulocytenzahl kann vorkommen, auch eine mäßige Leukopenie mit Vermehrung der Monocyten auf 30 % wird gefunden (ZIEGLER, 1951).

Das Sternalpunktat ist weniger typisch und wird nicht einheitlich beurteilt (GRIEBEL, 1954).

Die Diagnose bereitet ohne Blutbild große Schwierigkeiten, und es sind differentialdiagnostisch abzugrenzen:

1. akute lymphatische Leukämie,
2. Agranulocytose mit der seltenen lymphatischen Reaktion,
3. aplastische Anämie,
4. Diphtherie,
5. PLAUT-VINCENT-Angina,
6. doppelseitiger Mandelabszeß, bei dem im Blutbild ein Umschlag von Lymphocytose zu Neutrophilie erfolgen würde.

Im Vordergrund der Therapie steht die lokale Behandlung des Mund-Rachengebietes, die somit auch vom Zahnarzt ausgeführt werden kann. Bei leichter Krankenkost können Spülungen mit Kamillosan, Kamillosept oder Subcutinlösung 1 % am Anfang helfen. Zum Gurgeln kann Trypaflavin 1/2 % verwendet werden, zum Pinseln Argentum nitricum 10 % oder Chromsäurelösung 20 % (STEURER, 1948). Die Ulcera lassen sich mit Trichloressigsäure oder Salvarsan gut reinigen (GÜTTICH, 1948). Gegen Schmerzen helfen Targophagin oder Penifen mit lokaler Penicillinwirkung, wie überhaupt die Applikation von Penicillin oder Sulfonamiden angebracht ist zur Vermeidung von Secundärinfekten (GRIEBEL, 1954). Innerlich Arsenik (dreimal tägl. 0,001) oder iv.-Injektion von 0,3 - 0,45 Neosalvarsan können versucht werden (GLEITZ, 1947).

Trotz gelegentlich schweren Krankheitsverlaufes kann die Prognose fast immer als gut bezeichnet werden.

Lymphocytosis infectiosa

Vor einigen Jahren wurde diese Krankheit erstmalig in den USA beschrieben. Sie wird wahrscheinlich durch ein Virus hervorgerufen und ist von Mensch zu Mensch übertragbar.

Eine leichte Angina, tastbare regionäre Lymphdrüsen, eine geschwollene schmerzhafte Milz, geringes Fieber und Kopfschmerzen sind die Symptome.

Das Blutbild zeigt eine starke Leukocytose, es werden oft bis zu 100 000 kleine Lymphocyten gezählt; deshalb kommt differentialdiagnostisch lymphatische Leukämie in Betracht.

Die Therapie mit Sulfonamiden und Penicillin ist wirkungslos, dagegen scheint Aureomycin gut zu wirken.

Da der Verlauf der Erkrankung leicht und komplikationslos ist, ist die Prognose gut.

PLAUT-VINCENT-Angina

Diese Angina stellt eine der wenigen harmlosen geschwürsbildenden Erkrankungen des Rachengebietes dar (LÜSCHER, 1956). Ihre Ätiologie ist unbekannt, man neigt dazu, sie als "Mehr-

faktorenkrankheit" zu kennzeichnen. Die Symbiose von Bacillus fusiformis und Spirochaeta refringens, die man nach Abstrich und Züchtung stets fast in Reinkultur findet, ist auch in Pseudomembranen, also Fibrinbelägen, und Ulcera anderer Genese zu finden, sodaß es wenig wahrscheinlich ist, daß sie die spezifischen Erreger dieser Krankheit darstellen (LÜSCHER, 1956). So glaubt LEISSE (1949) in folgendem Ablauf eine richtige Deutung der Erscheinungen gefunden zu haben:

1. eine bionegative Phase unbekannter Ursache führt zu Hyperämie, Kapillarerweiterung und -neubildung in einem umschriebenen Bezirk, es folgen
2. Zellwucherung und Geschwulstbildung, die
3. in der Randzone Zerfall zeigt und Nekrosen entstehen läßt, auf denen sich
4. die typischen PLAUT-VINCENT-Bakterien ansiedeln und
5. ein selbständiges Symptom der PLAUT-VINCENT-Angina vortäuschen.

Der Beschreibung des klinischen Erscheinungsbildes sei ein wichtiger Hinweis von LEISSE (1949) vorangestellt. Es ist in letzter Zeit ein auffälliges Zusammentreffen von Retothelsarcomen und unspezifischer Angina ulcerosa oder PLAUT-VINCENT-Angina beobachtet worden. Die Tumoren verbergen sich in diesen Fällen hinter den Zeichen einer banalen fieberhaften Angina, schmerzhaften regionären Lymphknoten mit tonsillärer und peritonsillärer Schwellung, Oedem von Uvula und weichem Gaumen sowie Belägen. Es ist also zu bedenken, daß die Existenz eines Retothelsarcoms mitunter durch bakteriologische und histologische Zeichen einer PLAUT-VINCENT-Angina überdeckt werden kann, deren Feststellung somit in schweren Fällen nur als Oberflächendiagnose zu werten ist und sie keine Aufklärung darüber geben kann, was primär zur Entstehung des pathologischen Erscheinungsbildes geführt hat.

Die meist einseitige besondere Form einer akuten entzündlichen Tonsillenerkrankung kann zu ulceröser oder diphtheroider Veränderung der Tonsille führen. Die ulceröse Form läßt auf dem Boden einer umschriebenen nekrotisierenden Entzündung mit Bildung oberflächlicher Erosionen bald ein scharfrandiges kraterförmiges tiefes Ulcus von wechselnder Größe und

unregelmäßiger Gestalt entstehen (BLUMENFELD, 1931). Der Grund des Geschwürs ist von grau-gelbem bis grau-grünem, oft auch dunkelverfärbtem Belag bedeckt, der leicht abwischbar ist. Dieses in der Regel solitäre Ulcus, das in schweren Fällen narbig ausheilen kann unter Zurücklassung mehr oder weniger großer Gewebsdefekte, befindet sich zumeist am oberen Tonsillenpol (SCHWARZ, 1956). Die Umgebung des Ulcus ist wechselnd stark gerötet, also akut entzündlich hyperämisch, aber nicht infiltriert oder induriert (GLEITZ, 1949). - Die viel seltenere diphtheroide Form läßt flächenhafte grau-weisse fibrinöse Beläge meist einseitig auf der Tonsille entstehen, unter Umständen werden Larynx, Rachen, Gaumenbögen, Gingiva und Wangenschleimhaut von Membranen bedeckt, die aber im Gegensatz zu Diphtherie, mit der Verwechslungen in diesem Stadium möglich sind, nicht so fest haften und bei Ablösung nicht bluten (LÜSCHER, 1956).

Die regionären Lymphknoten am Kieferwinkel sind tastbar vergrößert und druckschmerzhaft. Sie weisen mitunter erst auf die Rachenerkrankung hin (LÜSCHER, 1956).

Die Schwere des Lokalbefundes steht in keinem Verhältnis zu den auffallend geringen lokalen und allgemeinen Beschwerden. Nur ausnahmsweise kann ein hochfieberhafter schwerer Verlauf mit Blutungen und ausgedehnten Zerstörungen auftreten, meist sind dies Rezidive mit bisweilen letalem Ausgang.

Das Blutbild zeigt in verschiedenem Ausmaß eine neutrophile Leukocytose ohne toxische Granulationen als Ausdruck der harmlosen Erkrankung. Eine Anämie wird ganz selten beobachtet (SCHWARZ, 1956).

Zur Differentialdiagnose können herangezogen werden:

1. infektiöse Mononucleose - Morbus PFEIFFER,
2. Diphtherie - meist doppelseitig,
3. Ulcera der Agranulocytose,
4. bei längerer Dauer Scorbut, Blei-Wismutschäden, Tuberkulose, Krebs, Rachengangrän,
5. auch die akute Myelose kann unter dem Bild dieser Angina auftreten, ist durch den Blutbefund aber meist abzugrenzen.

Je nach der Schwere des Falles steht die lokale Therapie gleichwertig neben der allgemeinen. Nach Reinigung der Tonsil-

len mit H_2O_2 (3 %) und Entfernen der nekrotischen Beläge erfolgt Pinselung mit Jodtinktur, Methylenblau, Chromsäure 5 - 20 %, $AgNO_3$lösung (10 %) oder Aufstäuben von Neosalvarsanpulver oder Neosalvarsan in Glyzerin gelöst (1 : 10) zum Pinseln (EICKEN-TREECK, 1951). Eine spezifische Wirkung erzielt man mit Thyrotricin, Erosionen verschwinden danach schnell (LÜSCHER, 1956).

Intravenöse oder subcutane Injektionen von Neosalvarsan 0,3 g in mehrtägigen Intervallen oder Wismutpräparate in schweren Fällen sind indiziert, desgleichen Antibiotica zur Vermeidung von Sekundärinfektionen. Für Penicillin wird eine kausale Wirkung ausgeschlossen, für Breitspektrenantibiotica ist sie noch umstritten (LÜSCHER, 1956). Vitaminbehandlung ist erfolglos.

Entsprechend der geringen Infektiosität ist das Auftreten meist sporadisch und wird häufig bei geschwächten Personen mit geminderter Resistenzlage beobachtet. Die Heilung erfolgt meist in 1 - 2 Wochen, oft spontan unter Zurücklassung verschieden großer Substanzdefekte. Die Prognose ist somit in der Mehrzahl der Fälle gut.

Morbus BOECK

Nach VOGT (1949) ist weder eine morphologisch noch pathogenetisch scharfe Unterscheidung der vorliegenden Erkrankung gegenüber bekannten Bildern der Tuberkulose möglich. Somit scheint die Annahme berechtigt, daß es sich hier um eine besondere Form der gewöhnlichen Tuberkulose handelt, die unter positiver Anergie, d.h. unter einer besonders günstigen Reaktionslage des Organismus in Erscheinung tritt. Zwar sind Tuberkelbazillen beim reinen Morbus BOECK nicht nachweisbar; sie sind aber dann vorhanden, wenn ein Übergang zur echten Tuberkulose erfolgt. Dieser Übergang wird von VOGT (1949) häufiger beobachtet als etwa ein Ausklang banaler Tuberkulose in der weit harmloseren Form des Morbus BOECK. Die Einwirkung des Tuberkuloseerregers auf ein resistentes Terrain hat zur Folge, daß das anatomisch-histologische Substrat ein anderes ist als bei normerger oder hyperger Ausgangslage. Nur so sind das Fehlen

von Gefäßreaktion, Exsudation, Verkäsung und Nekrosenbildung und letztlich auch des Erregers selbst bei negativer Tuberculinreaktion zu erklären (NITSCHKOFF, 1949).

Im Erscheinungsbild des Morbus BOECK als "epitheloidzelliger Reticulose" sehen ROTTER u. BÜNGELER (1955) das Ergebnis übermäßiger Stimulierung des gesamten RHS. Diese kann nach LEITNER infolge der Ubiquität der reticuloendothelialen Zellen zu einer Hyperplasie und epitheloidzelligen Umwandlung in nahezu jedem Organ führen. VOGT (1949) hält das Vorliegen des gleichen Grundprozesses in allen Organen für typisch. Zahlreiche zumeist submiliare rundliche Epitheloidzellknötchen mit wenigen, meist fehlenden LANGHANS'schen Riesenzellen mit zum Teil zentraler Reticulierung und Übergang in bandartige Hyalinose sind kennzeichnend. Nicht selten tritt nach TEILUM (1948) eine perivasculäre Hyalinose auf. Sie ist das Ergebnis einer an das RES gebundenen lokalen Antigen-Antikörperreaktion mit Vermehrung der Plasmazellen und Entstehung von erhöhtem Globulinanteil, also Hyperproteinämie. Die mit dem γ^2-Globulin identischen Antikörper fallen zunächst als scholliges Paramyloid aus, das die Vorstufe des Hyalins darstellt. Deshalb sind Hyalinisierung mit nachfolgender Sklerosierung und Narbenbildung häufige Befunde (ROTTER u. BÜNGELER).

Besonders oft an den Gaumentonsillen und Solitärfollikeln des Pharynx beobachtete VOGT (1949) typische Krankheitsmanifestationen des Morbus BOECK. RUF (1953) berichtet über mögliche Beteiligung von Rachentonsille, Zunge, Kehlkopf und Nasenschleimhaut. Das Auftreten des Morbus BOECK an den oberen Luft- und Speisewegen ist also nicht selten.

Bei Besichtigung des Rachens fällt nach RUF (1953) ein eigenartig grau-gekörnter Unterton der Schleimhaut mit kleinen granulierten Vorwölbungen besonders am Zungengrund auf. Auch die gesamte Kehlkopfschleimhaut kann blaßgrau erscheinen und feinste multiple graue Knötchen aufweisen. Mitunter werden auch diffuse Infiltrate oder größere Knoten in der Schleimhaut von Nase und Rachen, bzw. den lymphatischen Rachenorganen beobachtet (LÜSCHER, 1956). Gaumentonsillen und Lymphknoten sollen nach SCHAUMANN in allen Fällen BOECK'scher Erkrankung betroffen sein. Letztere sind multipel oder meist generalisiert erkrankt, schmerzlos und zeigen sich bei Palpation derb und

gut verschieblich (HEILMEYER, 1951).

Dieses Leiden mit Bevorzugung des lympho-hämopoetischen Apparates schließt in sich eine Reihe klinisch verschiedenartiger Veränderungen der Haut, Schleimhäute, der Knochen und der inneren Organe wie Leber, Milz, Nieren ein. Stets findet man eine Lymphknotenbeteiligung, und der häufige Befall der Mediastinaldrüsen ist als typischer Hilus-BOECK mitunter sogar das einzige und diagnostisch ausschlaggebende Zeichen (RUF, 1953). Ebenfalls typisch ist die Kombination von Haut- und Schleimhautveränderungen. Bei uncharakteristischem Aussehen von Tonsillen und Rachenschleimhaut sind Exstirpation und histologische Untersuchung unbedingt wichtig zur Abgrenzung gegenüber anderen knotenbildenden Erkrankungen (LÜSCHER, 1956).

Im weißen Blutbild treten nach VOGT (1949) in vielen Fällen typische Veränderungen auf: Eosinophilie, Monocytose oder Leukopenie bei splenopathisch gehemmtem Knochenmark.

Das rote Blutbild kann eine symptomatische Polyglobulie zeigen, besonders bei länger bestehenden Lungenveränderungen (HEILMEYER, 1951). Eine sekundäre Thrombocythämie kann vorkommen und bei Zellunreife zu thrombopenischer Purpura führen.

Das Sternalpunktat kann myelocytäre Linksverschiebung und Vermehrung der lymphatischen Reticulumzellen aufweisen. Einer Bluteosinophilie entspricht eine Markeosinophilie. Sehr oft zeigt das Knochenmark eine starke Zunahme an Plasmazellen, die zu schweren Dys- bzw. Paraproteinämien führen kann (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Im Serum kann sich der Globulinanteil erhöhen. Nach TEILUM (1948) ist der Proteingehalt des Serums in der Latenzzeit fast normal, eventuell tritt nur leichte Hyperglobulinämie bei Verminderung des Albumins auf. Dagegen zeichnet sich ein aktiver Prozeß durch Erhöhung des α-Globulins mit entsprechender Abnahme der Albumine aus. Die gelegentliche Hypercalcämie soll nach VOGT (1949) durch Osteoporose mit sekundärer Reaktion der Epithelkörperchen bedingt sein.

Beim Hilus-Typ ist die BSR häufig normal. Sonst ist sie wenig bis mittelstark erhöht, stärker jedoch im Verlauf einer Streuperiode.

Zur Differentialdiagnose werden Tuberkulose und maligne Lymphogranulomatose herangezogen.

Eine spezifische Therapie ist nicht bekannt. Die spezielle Tuberkulose-Behandlung mit Streptomycin, TB I oder PAS brachte keine positiven Ergebnisse. Ebenso sind Tuberculinkuren zwecklos und nicht ungefährlich. Vorsichtige Röntgenbestrahlung, Arsen in größeren Dosen, Roborantien, Solganal, Vitamin D_2 werden versucht und wirken oft günstig (HEILMEYER, 1951).

Trotz generell gutartigen chronischen Verlaufes können wechselnde Krankheitsbilder mit remittierenden subfebrilen Temperaturen auftreten, je nach Stadium und Ausmaß der Organbeteiligung. Die Haut- und Schleimhautlokalisationen sind für frühzeitige Erkennung der Krankheit sehr wichtig (VOGT, 1949). Bei langsamem Fortschreiten können Spontanremissionen vorkommen. Die Prognose ist zumeist als gut zu bezeichnen (HEILMEYER, 1951).

β) irreversible Proliferationen

Leukosen

Der frühere Begriff der Leukämie im Sinne einer schweren quantitativen und qualitativen Störung der Leuko- und Lymphopoese wird heute durch den Begriff der Leukose ersetzt; die Leukämie ist nur als ein variables und inkonstantes Symptom derselben anzusehen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Nicht die Erhöhung der Zahl der Leukocyten im peripheren Blut ist das Wesentliche, sondern die irreversible Proliferation der weißen Blutzellen innerhalb und außerhalb der physiologischen Blutbildungsstätten.

Man teilt die Leukosen ein nach:

1. Art der wuchernden Zellen (Granulocyten, Lymphocyten, Monocyten),
2. Art des Verlaufes (akut - chronisch),
3. Reife oder Unreife der Zellen,
4. leukämischer oder aleukämischer Reaktion des peripheren Blutes.

Demnach können alsc

1. Myelose,
2. Lymphadenose,
3. Monocytenleukämie

jeweils leukämisch oder aleukämisch, akut oder chronisch verlaufen. Gegenüber der chronischen Form zeichnet sich die akute Form durch eine besondere Unreife der betreffenden Zellen aus.

Alle Leukosen beginnen nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) als

1. reaktive Systemhyperplasie und enden als
2. benigne oder maligne (Sarkom) Neoplasie.

Myelose

Sie wird nach FRESEN (1960) nicht nur klinisch-hämatologisch, sondern auch pathologisch-anatomisch als Prototyp der Leukosen angesehen. Während die formale Pathogenese wahrscheinlich bei reaktiver reversibler und generalisierter irreversibler leukämischer oder aleukämischer Myelose und Lymphadenose ähnlich ist, ist die Ätiologie nicht einheitlich (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

WISEMAN (1949) vertritt die Ansicht, daß alle Leukämieformen, einerlei welchen Typs, hämatologische Varietäten der Reticuloendotheliose sind. So sollen infolge einer noch unbekannten stimulierenden Wirkung spezifischer cytologischer Reifungssubstanzen bei ihrem Fehlen die Reifungsprozesse bestimmter Zelltypen ausfallen. Das Ergebnis ist, daß eine kompensatorische Proliferation der verschiedensten reifen oder unreifen Zelltypen isoliert oder kombiniert einsetzen kann. Man spricht von Stammzellen- oder Histioleukämie, wenn eine Klassifikation der Zellen nicht mehr möglich ist. Hochgradige Linksverschiebung mit Atypie, Polymorphie, Mitosen, Änderung der Kern-Plasmarelation und einem deutlichen Hiatus leukämicus sind die Kennzeichen. - Akute reaktive myeloide Systemhyperplasien schließen die akute Myelose in sich ein. Sie unterscheiden sich von ihr nur durch kompensatorischen, also temporären Charakter und geringeren Zellbestand.

Proliferiert nur eine Zellart, spricht man von Monomyelosen. Sie weisen eine starke Reifungshemmung auf und verlaufen meist akut. Sind alle drei Zellstränge an der Proliferation beteiligt, liegen Panmyelosen vor mit Zellreife und meist chronischem Verlauf. Bleibt das periphere Blut unverändert, so werden die chronisch aleukämische Myelose, Erythroblastose, Polycythämia vera oder Megakaryocytenleukose als Pseudoleukämie bezeichnet (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Im Stadium der Generalisation treten in den verschiedensten Organen diffuse oder tumorförmige Infiltrate aus Blutbestandteilen auf. Nach BLUMENFELD (1931) dominiert in ihnen jene Zellart, die auch im peripheren Blut vorherrscht. Die Stammzellenleukose zeigt diffuse destruktive Durchsetzung aller Organe mit weitgehendst undifferenzierten dysplastischen Zellen. Bei Entwicklung zur akuten Myelose findet GERHARTZ (1960) herdförmige Gruppen pathologischer Myeloblasten und Promyelocyten in den Organen. Im Knochenmark setzt eine zunehmende Zurückdrängung der Erythro- und Thrombopoese ein. - Die reifen Zellelemente der chronischen Myelose durchsetzen zuerst auf dem Gefäßweg praktisch alle Organe und Gewebe. Die Infiltration erfolgt anfangs unter Strukturerhalt (FRESEN, 1960), später mehr destruierend.

Eine Beteiligung von Mundhöhle und lymphatischem Rachenring an myeloischer Leukämie ist obligat. Hier sind die Erscheinungen oft die ersten Anzeichen der Erkrankung, der lokale Ausdruck einer malignen Grundkrankheit. Generell läßt sich sagen, daß die oralen Veränderungen bei Myelose zwar geringer, aber grundsätzlich gleicher Art sind wie bei der Lymphadenose (LÜSCHER, 1956). Die Ursache dafür sieht ZANGE (1956) in der besonderen Exposition dieser Gewebe, d.h. der starken mechanischen Beanspruchung und den nie keimfreien Buchten der Mundhöhle. Eine mangelnde Abwehrkraft eben dieses Gewebes durch Überwiegen von unreifen Zellen der myeloischen Reihe führt in den meisten Fällen zu nachstehenden Symptomen.

Während bei der chronischen Form hauptsächlich Gingiva und Mundhöhle angegriffen sind, zeichnet sich die akute Form

besonders an den Tonsillen und der Mundhöhle ab. Die Krankheitsprozesse in der vorderen Mundhöhle überwiegen also fast immer. MARINO (1950) konnte Ulcerationen des Rachens und der Tonsillen bei chronischer Myelose nur in 6,2 % der Fälle sehen. BARRAUD (1947) stellte fest, daß sich eine typische Reihenfolge des Auftretens von Schädigungen beobachten läßt:

1. Pseudoscorbut der Gingiva
   Man kann das Bild einer hypertrophischen und hämorrhagischen Gingivitis marginalis als Scorbut mißdeuten. Die Zahnfleischpapillen sind oedematös geschwollen, verdickt, bläulich-rot verfärbt und von weicher Konsistenz. Blutungen treten nachts spontan, tagsüber bei geringsten lokalen Verletzungen auf.

2. Stomatitis leukämica
   Eine fortschreitende Beteiligung der Wangenschleimhaut wird auf eine Kreislaufstörung zurückgeführt. (Gefäßwandinfiltrate und gestörte Trophik der Gewebe bei O_2-defizit durch gestörte Erythropoese - Thrombopoese). Nach EICKENTREECK (1951) folgt die Entstehung von flächenhaften Geschwüren, die zum Teil mit grau-braunen Nekrosen bedeckt sind. Eine fortschreitende Schleimhautgangrän bis zum extremen Zustand des Wangenbrandes kann sich anschließen. Zeichen hämorrhagischer Diathese und Überwiegen der PLAUT-VINCENT-Symbiose kommen hinzu.

3. Tonsillenhyperplasie
   Sie kann an einer oder gleich beiden Tonsillen auftreten und gelegentlich auf den gesamten WALDEYER'schen Rachenring übergreifen. Eine frühzeitige schnelle Vergrößerung der Gaumenmandeln ohne ersichtlichen Grund kann mitunter so stark sein, daß es zur Pharynx-Larynx-stenose kommt. Die Oberfläche der Tonsillen ist oft unregelmäßig gestaltet und die Schleimhaut eigenartig weinrot verfärbt. Die Ursache hierfür sind Petechien, Ekchymosen oder flächenhafte Blutungen unter dem Epithel als Folge der hämorrhagischen Diathese (GRIEBEL, 1956).

4. Tonsillitis ulcero-necrotica

Entsprechend der lokalen Gewebsabwehrschwäche kann eine Secundärinfektion an den hyperplastischen Rachenorganen dieselben Erscheinungen wie an der Mundschleimhaut hervorrufen. Eine mehr oder weniger ausgedehnte Entzündung, grau-weiße Beläge, multiple blutende Geschwüre an den Gaumenbögen und Tonsillen, später Nekrosenbildung sind zu sehen (MATHIS, 1956). Begünstigt wird dieser Vorgang, wenn vorher an entsprechenden Mundschleimhautveränderungen eine massive Vermehrung der PLAUT-VINCENT-Flora erfolgt war (BARRAUD, 1947).

Bei akuten Formen von Myelose treten am Anfang ganz auffallend häufig Blutungen an der Mundschleimhaut, vor allem an Gingiva und den Tonsillen auf. Es sind dies die Vorerscheinungen der ulcerös-nekrotischen Prozesse, die sich sehr schnell entwickeln und meistens stark in die Tiefe ausdehnen. Bei akuter erythrämischer Myelose fehlen dagegen in der Mehrzahl der Fälle Läsionen ulcerös-nekrotischer Art in Mundhöhle, im Rachen und an den Tonsillen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Dagegen werden Ulcerationen am Rachen und den Tonsillen bei sonstigen akuten Formen von Leukämie von MARINO (1950) mit 29 % angegeben.

Subjektiv kündigen sich akute Formen mit plötzlichem hohen Fieber und sehr schlechtem Allgemeinzustand an. Der chronische Verlauf bedingt langsamen schleichenden Beginn mit allmählicher Hepato-Splenomegalie und unklaren Allgemeinbeschwerden.

Die Lymphknotenschwellung ist chronisch und generalisiert. Die einzelnen Knoten sind weich, dabei gut verschieblich und abgrenzbar. Spontanschmerz sowie Druckschmerzhaftigkeit werden beobachtet (SCHWARZ, 1956).

Das Blutbild ist nicht einheitlich. Akute oder chronische Formen, Mono- oder Panmyelosen prägen es unterschiedlich.

1. akute Formen

Zu Beginn sind die Zellzahlen wenig erhöht, man erwägt meist nur eine entzündliche oder relative Lymphocytose. Es

folgt jedoch ein rascher Anstieg der überwiegend unreifen Formen auf ca. 200 000. Deren genaue Differenzierung ist unmöglich. Eine Unterscheidung zwischen unreifen myeloischen oder lymphatischen Formen fällt oft schwer. Das Sternalpunktat ist hier besonders wichtig. Die Zwischenstufen von unreifen zu reifen Zellen fehlen im Knochenmarkausstrich im Gegensatz zur chronischen Myelose: ein Hiatus leucämicus tritt auf. Eine zuweilen stark ausgeprägte Eosinophilie des stark linksverschobenen leukämoiden Blutbildes läßt nach FRESEN (1960) auf eine besondere Reaktionslage schließen.

2. chronische Formen

Oft geht der chronischen Myelose eine normochrome oder hyperchrome Anämie voraus bei erhöhtem Serumeisenspiegel. Mitunter zeigen sich jahrelang anhaltende unerklärliche Granulocytosen oder Pancytopenien (GERHARTZ, 1960). Thrombopenie und hämorrhagische Diathese werden bei 40 % der Fälle beobachtet.

Die Leukocytenzahl kann von 700 000 auf 1 Million erhöht sein. Neben normalen Zellen und deren Entwicklungsstufen sieht man als Frühformen Myeloblasten, Myelocyten, Promyelocyten, neutrophile Metamyelocyten bei Verminderung der Lymphocyten (GERHARTZ, 1960). Die Vielfältigkeit der Zellformen erleichtert die Diagnose.

Zur Differentialdiagnose werden herangezogen:

1. einfache Hyperplasien,
2. Morbus HODGKIN,
3. Lymphosarcom,
4. PLAUT-VINCENT-Angina mit Geschwürsbildung,
5. Agranulocytose,
6. maligne Tumoren.

Aleukämische Formen oder subleukämische Zustände mit wenig pathologischen Formen können Anlaß zu Fehldiagnose geben (aplastische Anämie). Klärung bringt in solchen Fällen nur das charakteristische Sternalpunktat.

Therapie: Die kausale interne Behandlung umfaßt Bluttransfusionen und Gabe von Urethan. Bei einigen chronischen Formen treten damit Erfolge ein.

Wichtig für den Zahnarzt ist zu wissen, daß alle operativen Eingriffe wegen der Gefahr schwerer unstillbarer Blutungen zu unterlassen sind. Eine lokale symptomatische Behandlung mit Targophagintabletten, Redoxon oder Cebiontabletten, Spülungen mit Subcutinlösung, Gabe von Vitamin C und B_1 in hohen Dosen kann vorgenommen werden.

Die akute Form führt jedoch jeder Therapie trotzend rasch zum Tode. Die zeitliche Prognose der Leukämien im allgemeinen ist heute durch die Anwendung radioaktiver Isotope und Cytostatica besser geworden.

Lymphadenose

Die unreifzellige akute Form von Lymphadenose verläuft sehr oft alaukämisch. Die chronische aleukämische Form ist viel häufiger als die entsprechende Myelose.

Häufig werden neuro-humorale Dysregulationen als pathogenetische Faktoren diskutiert. Über eine Aktivierung der Nebennierenrinde und Freisetzung von Cortison setzt eine Wirkung dieser Hormone auf Menge, Struktur und Funktion lymphatischen Gewebes ein, die entgegengesetzt der des somatotropen Hormons ist. So können zum Beispiel ACTH und Cortison Remissionen von akuten Leukosen veranlassen. Erwähnt sei ferner die Hyperplasie lymphatischen Gewebes bei Nebennierenrindeninsuffizienz (M. ADDISON), bei Persistenz des Thymus und bei M. BASEDOW. An der Regulation der Lymphocytenbildung ist der N. vagus maßgeblich beteiligt (HOFF, 1959). Vagotonie oder Vaguserregung durch Parasympathicomimetica führen zu Lymphocytose und Eosinophilie. Vagotonie bzw. Sympathicotonie und hiervon abhängig das Blutbild selbst werden von vegetativ-nervösen Zentren des Zwischenhirns gesteuert. Zwischengeschaltet ist die Bildung humoraler Wirkstoffe wie Lymphopoetine, die vermutlich die eigentliche Reaktion der blutbildenden Organe veranlassen. Wird diese Korrelation an irgendeiner Stelle durchbrochen, kann eine über das

normale Maß hinausgehende Bildung und Ausschüttung reifer sowie unreifer Lymphocyten erfolgen, also das Bild einer akuten-chronischen, leukämischen oder aleukämischen Lymphadenose entstehen.

Sehr oft entstehen bei einer allgemeinen Hyperplasie lymphatischen Gewebes tumorförmige heterotope lymphoide Infiltrate in den weder obligat noch fakultativ blutbildenden Organen. FRESEN (1960) behauptet, daß sich das Stroma des lympho-reticulären Gewebes nicht an der leukotischen Proliferation seines Parenchyms beteiligt. Ähnlich den Vorgängen bei Myelose beruht das anatomische Substrat der neoplastischen lymphatischen Leukose grundsätzlich auf einer selbständigen Wucherung der lymphatischen Komponente. Auch die heterotopen Herde, die unabhängig von einem lympho-reticulären Gewebe zum Beispiel im Gehirn oder der Muskulatur entstehen, können histogenetisch nicht auf das RHS bezogen werden. Sie sollen durch "histohomologe Metastasierung" entstehen. Eine gelegentliche Beteiligung des reticulumzelligen Anteiles in Leber, Milz oder Knochenmark an der Proliferation ist innerhalb der Lymphoreticulose ein selbständiger Prozeß. Neben dem lymphatischen kann sich demnach auch der retothelialе Anteil durch Bildung und Eliminierung vorwiegend monocytärer Elemente leukämisch äußern. Wie bei den Myelosen, so findet auch bei den Lymphadenosen das Auftreten von Retothelsarcomen in dieser gelegentlichen Begleitreticulose seine Begründung (FRESEN, 1960).

Eine lymphocytäre Differenzierung der retothelialen Wucherung ist allerdings möglich, auch anatomisch-histologisch begründet und als retothelial-lymphatische Leukose belegt worden. In seltenen Fällen kann sogar das klinische und anatomische Bild einer Lymphadenose auf einer generalisierten Proliferation des RHS in Gestalt einer lymphoblastischen Reticulose beruhen. Ein metaplastischer Ursprung leukotischer Herde könnte also in Beziehung stehen zur potentiellen lymphopoetischen Funktion der reticulo-hämocytären Grundzelle.

Die unreifzellige akute meist aleukämische Lymphadenose führt bei starker Wucherung lymphatischer Elemente und zum Teil plasmazellulärer Reticulumzellen zu einer Destruktion

der betroffenen Organe (GERHARTZ, 1960).

Die chronische Lymphadenose setzt mit herdförmiger Wucherung lymphatischer Elemente vorwiegend in Gefäßnähe ein. Nach FRESEN (1960) beteiligt sich das Stroma des lymphoreticulären Gewebes nicht an der leukotischen Proliferation des Parenchyms. Sowohl die Lymphfollikel, als auch der fibrillär-syncytiale Gitterfaserverband der Reticulumzellen werden langsam völlig von wuchernden Lymphocyten überlagert und aufgelöst. Im Gegensatz zur Myelose ist das histologische Bild der Lymphadenose eintönig.

Die Beziehung des WALDEYER'schen Rachenringes zur lymphatischen Leukose ist eine andere als zur Myelose (ZANGE, 1956). Letztere bezieht den Mund-Rachenraum erst nach Beginn, also im späteren Verlauf der Krankheit in sich ein. Dagegen besteht besonders oft bei aleukämischer Lymphadenose die Möglichkeit der Entstehung der Grundkrankheit eben vom lymphatischen Rachenring aus. Er zeigt in solchem Falle eine geschwulstartige Wucherung des lymphatischen Gewebes mit stark vergrößerten Tonsillen. Auch die lymphoiden Strukturen der Mundschleimhaut, die regionären Halslymphknoten sowie das extranodulläre lymphatische System sind gleich zu Beginn in den Prozeß einbezogen. Lymphadenosen, die an den Tonsillen beginnen, lassen sie bei raschem Wachstum stark hyperplastisch werden. Blutungen infolge allgemeiner hämorrhagischer Diathese und Geschwürsbildung mit Bildung von Nekrosen und Gangrän setzen schnell danach ein und sind von MARINO (1950) in 13,6 % der Fälle beobachtet worden. Die Umgebung ist meist entzündlich infiltriert, die Gaumenbögen sind stark geschwollen (LÜSCHER, 1956). Ein Peritonsillarabszeß kann auf diese Weise vorgetäuscht werden. Die übrige Mund-Rachenschleimhaut ist nach BLUMENFELD (1931) mehr von diffusen Infiltraten als von abgegrenzten Tumoren durchsetzt. Fast immer fehlt ein Oedem. Mikrotraumen können in derart lädiertem Gewebe Epitheldefekte, Blutungen, Ulcerationen und Nekrosen entstehen lassen. In den meisten Fällen ergreifen die leukotischen Infiltrate nacheinander Tonsillen, Seitenstränge, Zungenwurzel, Zunge, Gaumenbögen, Uvula, Wangenschleimhaut, Gingiva, Nasenschleimhaut und Nebenhöhlen (BLUMENFELD, 1931). Zudem fällt eine wachsartige Blässe der Schleimhäute infolge

der Anämie auf. Kleine Petechien oder größere Suggilationen geben Anlaß zu Blutungen. Gerade die auffallende Blässe von Haut und Schleimhaut sollte beachtet werden, denn eine Verwechslung mit einfacher Gaumen-Rachenmandelhyperplasie am Anfang kann eine Tonsillektomie veranlassen und dabei zu Verblutung führen. KINDLER (1953) weist auf die beträchtlichen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten hin, die bei hyperplastischen Erkrankungen im Rachengebiet auftreten können.

Die Berührung der geschwollenen Tonsillen in der Mittellinie hat gelegentlich Atemnot und Erstickungsanfälle zur Folge. Hustenreiz, Heiserkeit und Trockenheitsgefühl sind weitere Symptome.

Die Lymphknoten sind generalisiert geschwollen und können als faustgroße Tumoren erscheinen. Wie bei den Myelosen und im Gegensatz zur Lymphogranulomatose sind sie weich, gut verschieblich und gut abgrenzbar, spontan - und druckschmerzhaft (LÜSCHER, 1956).

Im Blutbild zeigt sich eine Erhöhung der Gesamtleukocytenzahl von 70 000 - 100 000 mit Vorherrschen von kleinen Lymphocyten zu 90 - 98 %. Im Sternalpunktat überwiegen ebenso die Lymphocyten. Die Einförmigkeit des Zellbildes im Gegensatz zur Myelose fällt auf.

Leukämien sind fast immer von mehr oder weniger starker Anämie begleitet. LAMBERS (1959) berichtet über hämolytische Syndrome bei Lymphadenosen und sagt, daß sie bei chronischer Myelose und akuter Leukose wesentlich seltener vorkommen. Die Entstehung ist jeweils kausal die gleiche. Nur für akute Lymphadenose wird eine überstürzte Erythropoese angenommen mit Bildung vieler unreifer Zellen und deren schnellem Zerfall. Antierythrocytäre Antikörper sind hier nicht nachweisbar. Bei chronischer Lymphadenose sowie chronischer Myelose bestehen Beziehungen zwischen Auftreten hämolytischer Syndrome und der jeweils pathologisch gesteigerten Funktion des RHS. Die Bildung antierythrocytärer Hämolysine und eine vermehrte Erythrocytenphagocytose lösen den hämolytischen Zustand aus. Ein Beweis ist die gute therapeutische Beeinflußbarkeit der hämolytischen Krisen durch Steroide. Sie hemmen die Antikörperbildung und Phagocytosetätigkeit des RHS.

Differentialdiagnostisch kommen alle mit Hyperplasie und Geschwürsbildung auftretenden Erkrankungen in Frage.

1. Lymphosarcom,
2. Retothelsarcom,
3. Myelose,
4. Reticulosen,
5. Granulomatosen.

Die Therapie ist die gleiche wie bei Myelose. Therapieresistente Rezidive sind selten zu vermeiden und die Prognose zumeist infaust.

Monocytenleukämie

Sie stellt eine autonome Proliferation reticulo-histiocytärer Elemente dar und findet im Rahmen der Reticulosen Erwähnung.

Reticulosen

Verschiedenartige systembezogene generalisierte Wachstumsprozesse des gesamten RHS liegen dem Begriff der Reticulose zugrunde (FRESEN, 1960). Systemerkrankung bedeutet in diesem Falle nicht unbedingt primäre Reaktion des Systems; ebensogut kann eine systematisierte Ausbreitung vorliegen (AHLSTRÖM, 1941).

In den Reticulumzellen findet man eine Zellart vor, die anscheinend zu jeder Zeit schnell und intensiv mit Wucherung reagieren kann. Zum Teil ist die Ursache dafür bekannt: infektiöse, chemisch-toxische, rheumatisch-allergische oder stoffwechselbedingte Genese der verschiedenen Formen von katabiotischer Speicherungsreticulose (Morbus GAUCHER, Morbus NIEMANN-PICK), reaktiver proliferativer Reticulose (Monocytenangina, Morbus BOECK), hyperplastischer Reticulose (Morbus BRILL-SYMMERS), dysplastischer Reticulose (Morbus HODGKIN) und eventuell sarcomatöser Entartung zum Retothelsarcom. Symptomatische wie idiopathische Formen von Reticulose (und auch Granulomatose)

beruhen nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) primär auf einer Reifungsinsuffizienz des RHS. Um sie auszugleichen, setzt eine übermäßige funktionelle Stimulierung der primitiven Matrix des RHS ein, die zu Hyperplasie und systembezogener Generalisation führt. Die formale Pathogenese ist also bei allen Reticulosen gleich: eine primäre Insuffizienz wird über einen neuro-humoralen Reflexmechanismus auszugleichen versucht. Günstig hierfür ist vielleicht, daß nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) die Reticulumzellen in unmittelbarer Verbindung zu peripheren Nervenendigungen stehen (Terminalreticulum). Bleibt das die Insuffizienz auslösende Agens bestehen, so ist der Ausgleichsversuch frustran. Dann bleibt die Stimulierung, und eine Hyperplasie setzt ein, wenn die physiologische Grenze des Reizes überschritten wird. Wo diese Grenze liegt, ist heute noch unbekannt (LEIPOLD, 1960). So wird verständlich, daß je nach Disposition

1. eine reversible Proliferation mit regeneratorischem und zielgerichtetem Charakter,
2. eine automatisierte Hyperplasie, irreversibel und systematisiert, oder
3. eine autonome Neoplasie mit Entstehung einer neuen Zellrasse

einsetzen können (STEIN, 1957).

Nach AHLSTRÖM (1941) ist eine Kombination von Reticulose und Retothelsarcomen nicht ungewöhnlich. Selbst ein Übergang vom Sarcomstadium in den leukämischen Zustand ist möglich. Er vollzieht sich langsam, da das reticuläre Parenchym wesentlich unbeweglicher ist als das lymphatische oder myeloische. (Übergänge vom Lymphosarcom zur Lymphadenose sind ebenfalls beobachtet worden).

Bei gleichzeitigem Bestehen von Reticulose und Retothelsarcom ist für die Entscheidung hinsichtlich der Natur der Systemerkrankung die Frage wichtig, ob die proliferierenden Zellen autochthon oder durch Dissemination bzw. Kolonisation von Geschwulstzellen entstanden sind (AHLSTRÖM, 1941). Bei reinen Reticulosen läßt sich oftmals kein Primärtumor finden. Wahrscheinlich liegt das an der mangelhaften Fähigkeit der

Zellen des hämopoetischen Systems, einen zusammenhängenden selbständigen Zellverband zu bilden. Die Tendenz dazu ist allerdings bei Reticulumzellen noch größer als im lymphatischen oder myeloischen Parenchym. Ebenso oft allerdings sieht man bei reiner Reticulose eine blastomatöse Entartung in Gestalt invasiv und destruktiv wachsender Herde mit Atypie der Zellen und vielen Mitosen. Zusammenfassend sei gesagt, daß RÖSSLE die Reticulosen, Retothelsarcome und Monocytenleukämien nur als verschiedene Geschwulstformen des Retothels betrachtet. Er betont, daß die meisten Fälle von Reticulose eine Unvollständigkeit der Systematisierung zeigen als Zeichen der örtlichen Differenziertheit des RHS. So bedeutet lokales aggressives Wachstum mit geschwulstmäßiger Umformung keine Wesensänderung der Reticulose.

Pathologisch-anatomisch ist das Ausmaß an Infiltration, Destruktion und Metastasenbildung in den Organen sehr verschieden. In allen reticulären Wucherungen lassen sich jedoch nach LEIPOLD (1960) grundsätzlich drei Zelltypen feststellen.

1. Große helle rundliche bis ovale Zellen mit großem chromatinarmem zum Teil eingekerbtem Kern mit deutlicher Kernmembran und meist mehreren Nucleolen. Die Zellen stehen durch Protoplasmafortsätze (Fasern) untereinander in Verbindung.
2. Mehrkernige Riesenzellen mit meist zwei bis vier Kernen und gelegentlichen Vakuolen im Plasma. Sie sind größer als die erstgenannten Zellen.
3. Der Reticulumzelltyp mit relativ großem rundem hyperchromatischem Kern und schmalem Protplasmasaum. Die Zellen sind kleiner als die erstgenannten. Sie stehen ebenfalls durch Plasmaausläufer in Verbindung. Alle drei Zelltypen zeigen negative Oxydasereaktion und lassen bei Silberimprägnation das Fasernetz sichtbar werden.

Die sonst organspezifischen Strukturveränderungen gleichen sich im Wesentlichen bei Lymphknoten und Tonsillen. Sie sind natürlich vom Stadium und Verlauf der Erkrankung abhängig. Im Beginn der Reticulumzellenwucherung können die Lymphfollikel noch vorhanden und die Sinus noch frei sein. Später setzt eine diffuse Proliferation aller drei Zelltypen ein, die Sinus sind

von Zellen angefüllt und die Endothelien selbst gewuchert. In den Tonsillen überwiegt die dritte Zellart. Hier können an den oberflächlichen Gewebsbezirken Ulcerationen und Nekroseherde auftreten, die bei den Lymphknoten tiefer inmitten der Reticulumzellwucherungen liegen.

Die ersten Krankheitszeichen treten nicht selten im Mund-Rachenbereich auf. Die Frühsymptome sind daher leicht zu erfassen. Die größere Ansammlung lympho-reticulären Gewebes kann hier die Grundlage zu isolierter reticulärer Wucherung sein (LEIPOLD, 1960). Gaumentonsillen, Zungengrundtonsillen, Rachenmandel, Gaumenbögen sowie die Schleimhaut von Mund, Rachen oder Kehlkopf können der Ausgangsort einer Reticulose oder eines Retothelsarcoms, also Sitz des Primärtumors sein. Dagegen sind die diagnostisch noch leicht zugänglichen tieferen Luft-Speisewege selten primär beteiligt.

Entsprechend der reticulumzelligen Proliferation im Knochenmark mit Verdrängung des gesamten hämopoetischen Apparates zeigt sich eine hämorrhagische Diathese in purpuraähnlichen petechialen Blutungen der Schleimhaut von Mund und Rachen. Eine anfängliche Tonsillenvergrößerung erweckt zunächst den Eindruck einfacher Hyperplasie. Schnell einsetzende Schleimhautveränderungen durch Infiltrate, Beläge, Exulcerationen, schwere Nekrosen und Hämorrhagien weisen auf eine ernstere Erkrankung hin.

Am auffallendsten unter den klinischen Erscheinungen sind nach LEIPOLD (1960) die der Tonsillenvergrößerung parallellaufenden mächtigen Lymphknotenschwellungen im Kopf- (retroauriculär) und Halsbereich. Die mittelderben Knoten sind nicht druckschmerzhaft. Sie sind gegenüber der Unterlage und der darüberliegenden Haut gut verschieblich. Da sie gut zu isolieren sind, unterscheiden sie sich von infiltrativen Prozessen bei carcinomatösen oder anderen sarcomatösen Erkrankungen. Die perlschnurartig angeordneten Lymphknoten bei Morbus HODGKIN sind ihnen gegenüber differentialdiagnostisch abzugrenzen.

Der meist begleitende Infekt bedingt fast immer febrile Temperatur. Hepato-Splenomegalie und Ikterus treten am Ende auf.

Das Blutbild ist in den Anfangsstadien meist unverändert.

Entsprechend seiner Eigenschaft als potentiell blutbildendes Parenchym kann sich eine Proliferation des RHS im peripheren Blut verschieden auswirken. - Die monomorphen Typen, also reinen Hyperplasien sind zu 75 % leukämisch, die atypischen polymorphen Formen meistens aleukämisch (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Die Entwicklung polyplastischer Reticulosen mit Systematisierung ist möglich. Sie läßt mehrere Blutzellreihen entstehen. So können sich letzlich eine reticulogene Lymphocytopoese, Granulopoese oder Erythropoese leukämisch äußern. In den meisten Fällen aber lassen die proliferierten Reticulumzellen (die den Gitterfasern anliegenden Retothelien und Uferzellen der Sinusoide) nach Lösung aus dem Zellverband und "Aufbruch des Gitterfasernetzes" nach FRESEN Histiomonocyten bzw. Monocyten aus sich entstehen. Deren Zahl schwankt im Differentialblutbild zwischen 16 und 93 % (LEIPOLD, 1960).

Eine eosinophile Reaktion bei maligner Reticulose wird gelegentlich beobachtet (SCHMIDT, 1948).

Den Knochenmarksveränderungen entsprechen Thrombocytopenie, Agranulocytose, secundäre Anämie und letzten Endes Panmyelophthise.

Die Differentialdiagnose ist schwierig. Zu denken ist an

1. andere Systemerkrankungen des reticulären und lymphatischen Apparates,
2. maligne Neoplasmen,
3. die Vielzahl der Blutkrankheiten.

Die histologische Differentialdiagnose führt zu

1. Morbus HODGKIN,
2. Retothelsarcom,
3. Speicherungskrankheiten (M. GAUCHER,
   M. NIEMANN-PICK,
   M. HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN)

Eine erfolgreiche Therapie gibt es nicht. Lymphknotenschwellungen sprechen wie alles lymphatische Gewebe gut auf Röntgenstrahlen an. Nach kurzem Stillstand erfolgt stets Übergang in strahlenrefraktäres Stadium. Frühzeitige operative Drüsenentfernung scheint am besten zu sein. Sie hat jedoch mehr diagnostischen als therapeutischen Nutzen, da dasWesen der System-

erkrankung, die Tendenz zur Generalisierung unbeeinflußt bleibt. Versuche mit Arsen und Chloramin brachten ebenfalls keine Dauererfolge.

Morbus BRILL-SYMMERS

Eine lymphoide follikuläre Reticulose oder auch großfollikuläre Lymphadenopathie ist der pathologische Prozeß, der dem klinischen Begriff der BRILL-SYMMERS'schen Erkrankung zugrunde liegt. Die Ätiologie ist unbekannt, die Pathogenese ungeklärt.

Beachtenswert ist die häufig zu beobachtende zelluläre Differenzierung ursprünglich reticulärer Elemente zu lymphatischen Formen im Verlaufe der Proliferation (RÜTTNER u. ALBERTINI, 1947). ROSSIER (1949) behauptet sogar, daß diese morphologisch lymphoidzellige Neubildung sich schon funktionell in Richtung der nahe verwandten plasmazellulären Reticulumzelle auszudifferenzieren vermag. Dieser Tendenz zum cytologischen Gestaltswechsel entspricht klinisch die Möglichkeit des Überganges von ursprünglich benigner in eine maligne Form. ROSSIER (1949) spricht von einer Neubildung reticulären Ursprungs, die zwischen gutartigen Reticulosen und bösartigen Retothelsarcomen steht. Diese potentiell maligne Reticulose oder latente Praesarcomatose (ROTTER u. BÜNGELER, 1955) kann sich im günstigen Falle zum Lymphom oder Reticulom hin entwickeln. Anderenfalls kann sie als Lymphosarcom, Retothelsarcom, polymorphzelliges Sarcom, maligne Lymphogranulomatose (Morbus HODGKIN), leukämische Lymphadenose oder gar als Plasmocytom enden (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Die benigne Phase der Erkrankung beginnt mit einer reaktiven allgemeinen Hyperplasie lympho-reticulären Gewebes. Ihr folgt bald eine spezielle reticuläre Proliferation nach. Sie führt zu einer Vergrößerung der bestehenden Follikel und Ausbildung neuer Pseudofollikel unterschiedlicher Größe in Rinde und Mark lymphatischer Organe. Das Zwischengewebe wird dadurch komprimiert und das Gitterfasergerüst zerfällt.

Ein eintöniges Zellbild undifferenzierter Formen liegt vor (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). - Beim Übergang in die maligne Form setzt eine geschwulstartige Proliferation vorwiegend unreifer Reticulumzellen ein. Mitosenreichtum, Polymorphie der Kerne und der Zellen, Konfluenz der organoiden Mikrostrukturen, d.h. Follikelberstung als Zeichen autonomen Wachstums bestimmen den weiteren Verlauf der Krankheit. Faktoren wie Destruktion und Infiltration von Organen, Generalisation und Rezidivbildung treten jetzt klinisch und histologisch in den Vordergrund (RÜTTNER und ALBERTINI, 1947).

In den Fällen, in denen die Tonsillen den Primärherd stellen, folgt stets eine generalisierte Einbeziehung des lymphatischen Systems nach (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Bei noch gutartigem Verlauf sind die Tonsillen hyperplastisch, und es zeigen sich keine entzündlichen Veränderungen. Wenn die Lymphknoten zuerst betroffen sind, können diese Lymphome jahrelang zum Teil isoliert erscheinen, ehe sie untereinander verbacken, gewaltig wachsen und knotige Tumoren bilden (BECHER und TIMM, 1959). Ein generalisierter Drüsenbefall folgt, und er ist chronisch, wenn die Erkrankung gutartig bleibt. Die Entwicklung in die maligne Richtung erfolgt meistens erst nach 5 - 15 Jahren. Sie bringt meist schnelleren Verlauf und das Auftreten der jeweils für die einzelnen sarcomatösen Formen spezifischen lokalen Veränderungen mit sich (Haut - Schleimhautinfiltrate, Blutungen, Ulcerationen). Subjektive Zeichen sind Temperaturerhöhung und zunehmende Kachexie durch Sekundärkomplikationen.

Veränderungen im peripheren Blutbild sind bei gutartigem Verlauf selten und gänzlich unspezifisch (RÜTTNER u. ALBERTINI, 1947). Gelegentlich treten eine leichte Leukopenie und relative Lymphopenie auf. Eine Anämie erscheint meistens erst terminal. Die BSR ist jedoch erhöht (BECHER u. TIMM, 1959). Die Anzeichen einer lymphatischen Leukämie im peripheren Blut können sich natürlich bei Übergang in Lymphadenose oder generalisiertes lymphoblastisches Sarcom zeigen.

Die große Strahlensensibilität kann zur differentialdiagnostischen Abgrenzung gegenüber anderen lymphatischen

Geschwülsten dienen. Deshalb ist im ersten Stadium der Erkrankung die Röntgenbestrahlung die Methode der Wahl. Sie wird trotz Tonsillektomie vorgenommen und bezieht das Lymphbahngebiet mit ein. Eine lokale Tumorbehandlung bei beidseitiger Tonsillenhyperplasie und gesichertem histologischem Befund ist nach BECHER und TIMM (1959) sinnlos, da eine Generalisierung des Prozesses bei klinisch noch latentem Stadium angenommen werden muß.

Eine einheitliche Prognose zu stellen ist wegen der teilweisen malignen Entartung nicht möglich.

Morbus HODGKIN

Nach neuerer Ansicht wird die Lymphogranulomatose als eine chronische Infektionskrankheit des lymphatischen Systems mit der Fähigkeit zum Umschlag in ein echtes Neoplasma aufgefaßt (KEGEL, 1955). Trotz dieser heute größtenteils einheitlichen Auffassung ist das Wesen der Lymphogranulomatose, ihre Pathogenese also, noch nicht befriedigend geklärt (JANSEN, 1956). Ätiologisch gesehen wird als spezifischer, noch unbekannter Erreger der Infektion ein Virus angenommen. MALFATTI (1948) spricht direkt von lymphogranulomatöser venerischer Gefahr, die von dem Virus Nicolas-Favre ausgehen soll. Es soll nach neueren Anschauungen jeden Teil des Organismus befallen können.

KEGEL (1955) stellt verschiedene Erscheinungsbilder des Morbus HODGKIN klar heraus.

1. Auftreten und Verlauf können typisch oder atypisch sein.
2. Ein isolierter örtlich beschränkter oder ein fortschreitend allgemeiner Befall des Organismus kann einsetzen.
3. Es kann eine benigne oder maligne Form vorliegen.

ROTTER u. BÜNGELER (1955) grenzen dementsprechend

1. das benigne Paragranulom,
2. das typische Lymphogranulom,
3. das maligne HODGKIN-Sarcom

gegeneinander ab.

Die Frage, ob das HODGKIN-Sarcom als ein Tumor sui generis

anzusehen ist, wird von JANSEN (1956) verneint. Er sieht die häufig auf dem Boden von Lymphogranulomatose entstehenden Sarcome als Retothelsarcome an. Weder durch klinische Differenzierungsmerkmale wie Verlauf, therapeutische Beeinflußbarkeit, Altersverteilung, noch durch histo-pathologische Befunde sei eine eindeutige Abtrennung möglich.

Primäre Retothelsarcome zeigen indessen eine gute Strahlensensibilität, die sogenannten HODGKIN-Sarcome sind dagegen resistent gegen Strahlen und Cytostatica. Dessen ungeachtet, zeigt sich eine ausgesprochene Therapieresistenz von Sarcomen, die im Anschluß an eine behandelte Lymphogranulomatose entstanden sind. Demnach können also Retothelsarcome ebenfalls therapieresistent sein. Die cytostatische Beeinflußbarkeit sowie Strahlensensibilität zur Abgrenzung von HODGKIN-Sarcom und Retothelsarcom verliert somit an Beweiskraft (JANSEN, 1956). Kausalgenetische Beziehungen zwischen den beiden Krankheitsbildern der Lymphogranulomatose und des Retothelsarcoms bestehen nach JANSEN (1956) insofern, als stets die Reticulumzelle als die primär aktivierte und den jeweiligen pathologischen Prozeß prägende Zellart angesehen werden muß.

Das frühe Stadium des Paragranuloms ist histomorphologisch unspezifisch. Eine Lymphadenitis mit starkem Sinuskatarrh und lymphadenoider sowie reticulärer Hyperplasie sind zu sehen. Das Vorherrschen vieler reifer Lymphocyten im Gegensatz zu den zahlreichen Lymphoblasten bei Lymphadenose ist differentialdiagnostisch verwertbar. Das benigne Paragranulom ist in der reinen Form selten, meist erfolgt Übergang zum typischen Lymphogranulom. Ein kennzeichnendes Zellbild setzt sich nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) wie folgt zusammen:

1. HODGKIN-Zellen,
2. STERNBERG-Riesenzellen,
3. Plasmazellen, reaktiv vermehrt,
4. Reticulumzellen,
5. eosinophile Granulocyten,
6. Lymphocyten,
7. Epitheloidzellen mit Eosinophilie des Plasmas und unregelmäßiger Kernstruktur.

Eine Neigung dieser Granulome zu regressiven Veränderungen, Fibrosen und herdförmigen Nekrosen ist auffallend und häufig nach Strahlenbehandlung zu beobachten.

Die atypische Lymphogranulomatose mit sarcomatösem Ausgang zeigt sich in Gestalt einfacher oder polymorphzelliger Retothelsarcome (KEGEL, 1955). Die Mannigfaltigkeit der Zelltypen tritt zurück, nur sehr wenig eosinophile Granulocyten, Plasmazellen und Lymphocyten sind zu sehen. Die restlichen Sternberg-Zellen und Reticulumzellen zeigen hochgradige Polymorphie und Mitosenreichtum.

Im allgemeinen muß bei geringem Befund an den Tonsillen und sehr starker Beteiligung der Lymphknoten an Morbus HODGKIN gedacht werden (GÜTTICH, 1948). Die Beteiligung des Rachens an der Lymphogranulomatose wird nur mit 5-6 % angegeben. FRANKE (1948) behauptet sogar, daß sich die extraglanduläre Lymphogranulomatose mit Befall von Mundhöhle und Rachen bzw. des gesamten Intestinaltraktes meistens erst im Verlaufe eines generalisierten Befalles der Lymphknoten einstellt. Ein primärer extraglandulärer Herd an der Stelle des Eintritts des noch unbekannten Erregers an Schleimhaut von Mund, Rachen oder den Tonsillen ist zwar sehr selten (LÜSCHER, 1956), in den letzten Jahren aber doch mehrfach beobachtet worden (FRANKE, 1948). Die Erfassung solcher primärer Tonsillenherde wird natürlich erschwert durch die fortschreitende Generalisation des Prozesses. So wird der Patient meistens erst im späteren Verlauf der Erkrankung aufmerksam und kommt dann zur Untersuchung, wenn die Zeit der Lokalisation und Primärkomplexbildung längst vorüber ist. In 2 Fällen konnten FRANKE und SPRENGER (1949) sogar einen isolierten Befall der Tonsillen als Eintrittspforte feststellen ohne nachfolgende Generalisation. Tonsillektomie und Röntgenbestrahlung konnten 3 Jahre lang eine Rezidivbildung verhindern. Tatsächlich liegt die Bedeutung der auf die Tonsillen beschränkten Lymphogranulomatose in der wichtigen Frage nach einer operativen Dauerheilung.

Klinisch auffallend ist am Anfang eine diffuse Schwellung der Tonsillen wie bei banaler Hyperplasie. Gaumentonsillen sowie Rachen- und Zungengrundtonsillen können nacheinander

ergriffen werden und sich in kurzer Zeit durch derbe weißliche geschwulstige Infiltrate stark vergrößern. Ulcerationen treten im Gegensatz zu sonstigen malignen Tumoren jetzt noch nicht auf (LÜSCHER, 1956). Eine sarcomatöse Entartung bringt selbstverständlich das Auftreten von geschwürigen Prozessen, Arrosion von Gefäßen, circulärer Venenwucherung mit Blutungen und Nekrosen mit sich (BLUMENFELD, 1931). Eine Pigmentbildung an der Mundschleimhaut ist eine inkonstante Erscheinung. Die Peritonsillargegend ist leicht infiltriert, gerötet, aber nicht druckschmerzhaft. Ein Peritonsillarabszeß wird durch ein negatives Punktionsergebnis ausgeschlossen (FRANKE, 1948).

Eine Infektion mit dem Virus Nicolas-Favre führt nach MALFATTI (1948) zu fieberhafter Entzündung im Hals-Rachengebiet, Schwellung der Cervicaldrüsen unter schweren Allgemeinerscheinungen. Auf dem Gaumensegel und den Tonsillen erscheinen rote Granula mit weißer Mitte. Sie neigen zu Ulceration. In den Drüsen kann Fistelbildung mit Entleerung gelblichen Sekrets ohne bakteriologischen Befund einsetzen.

Bei Schwellung der Gaumentonsillen bis zur Mittellinie setzen subjektive Beschwerden in Form von Dyspnoe, Dysphagie und Sprachstörungen ein. Dabei sind langanhaltende Fieberzustände mit wochen- bis monatelangen fieberfreien Intervallen charakteristisch (SCHWARZ, 1956).

Das Blutbild zeigt hohe Eosinophilen - und Leukocytenwerte von 20 000 - 30 000 bei Linksverschiebung und toxischen Granulationen (SCHWARZ, 1956). Die BSR ist stark beschleunigt, die Lymphocytenzahl gesenkt.

Unter den maligne verlaufenden Tumoren mit splenogener hämolytischer Anämie scheint Morbus HODGKIN hervorzuragen. Die Bildung antierythrocytärer Antikörper im besonders aktivierten RHS führt zu fortschreitender hypochromer Anämie bei gesenktem Serumeisenspiegel (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Die Ausbildung einer allgemeinen Amyloidose ist möglich. Knochenmarkslymphogranulomatose bedingt progrediente Anämien und Leukopenie durch Verdrängung des hämopoetischen Apparates.

Zur Differentialdiagnose: Nach LÜSCHER (1956) sprechen gegen:

1. Eine einfache Hyperplasie das rasche Wachstum und zuweilen die Einseitigkeit des Prozesses.
2. Einen Peritonsillarabszeß die lange Dauer, das Fehlen von akuten Erscheinungen sowie Schmerzen.
3. Ein Lymphosarcom oder einen gutartigen Tumor bei Malignisierung die allgemeine starke Lymphknotenschwellung und das schnellere Wachsen.

Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Gute Erfolge bringen Cytostatica in Kombination mit Cortison und Antibiotica, eventuell Röntgenbestrahlung.

Sanamycin als ein Kombinationspräparat von Antibioticum und Cytostaticum wird empfohlen. Der Nutzen einer Tonsillektomie ist fraglich (LÜSCHER, 1956).

Sehr protrahierter schubweiser Verlauf mit wechselnder Besserung führt bei dauernder Kachexie meistens durch interkurrente Verwicklungen zu letalem Ausgang.

Retothelsarcom

Unter einem Retothelsarcom wird eine primär lokalisierte Erkrankung des reticulären Systems verstanden, die gemäß der Ubiquität des RHS stets eine Begleitreaktion des gesamten Systems hervorruft. Sehr oft zeigt diese systembezogene Generalisierung ebenfalls wie der Primärtumor irreversible autonom-neoplastische Proliferation der reticulo-histiocytären Zellen.

Die Pluripotenz der undifferenzierten mesenchymalen Stammzelle mit Entwicklung in Richtung der reticulohistiocytären und reticulohämocytären Grundzelle scheint sich in gewisser Weise niederzuschlagen in einer besonderen Differenzierungsaktivität der myeloiden und lymphoiden Reticulumzelle. Welche symptomatischen oder idiopathischen Formen von reversibler zielgerichteter Reticulose einen Übergang erfahren zum irreversiblen automatisierten Retothelsarcom ist vorher nicht zu bestimmen. Die Ausbildung einer neuen Zellrasse mit vollkommen autonomem Stoffwechsel und Teilungsmechanismus zeigt

sich in ungehemmter neoplastischer Proliferation der Reticulumzellen ohne nachweisbare Steuerung des Vorganges von irgendeiner Seite. ROTTER u. BÜNGELER behaupten, daß Befunde wie Zell-Kernatypie, Mitosenreichtum und Geschwulststoffwechsel nicht eindeutig als Zeichen der Malignität zu gelten haben, da sie in geringem Maße auch bei normaler Hämopoese gefunden werden. Demnach sei also das Problem der Malignität in erster Linie ein biologisches. Aus diesem Gesichtspunkt heraus ist vielleicht zu verstehen, daß STEIN (1957) von Stufen der Disposition und Stufen der Gefährdung vor Malignisierung und Stufen der Malignität nach der Cancerisierung spricht.

Der erwähnten Pluripotenz der Bildungsmatrix entsprechend werden verschiedene Typen von Retothelsarcomen gefunden. Grundsätzlich lassen sich das undifferenzierte unreifzellige syncytial-afibrilläre und das paraplastisch differenzierte reifzellige fibrilläre oder diktiocytäre Retothelsarcom gegeneinander abgrenzen. Nach KRAUSE (1960) kann entsprechend der enormen Differenzierungspotenz der Reticulumzellen das histologische Bild reifzelliger Retothelsarcome durch Vorherrschen verschiedenster Zellarten unterschiedlich geprägt sein. Relativ häufig ist das polymorph-oder riesenzellige Retothelsarcom, das gelegentlich als sog. HODGKIN-Sarcom in der Folge atypischer Lymphogranulomatose auftritt. Riesenzellen können als Sternberg-Riesenzellen, Polykaryocyten (Osteoklasten) oder Megakaryocyten erscheinen. Weitere Formen des reifzelligen histiocytären Retothelsarcoms sind nach KRAUSE (1960)

1. das endotheliomatöse Retothelsarcom,
   auch als (Reticulo) - Endotheliom bezeichnet;
2. das histiomonocytäre Retothelsarcom
   oder Monocytom;
3. das plasmazelluläre Retothelsarcom
   eventuell mit Bildung des genetisch reticulären Plasmocytoms;
4. das mastocytäre Retothelsarcom (äußerst selten);
5. das fibrocytär differenzierte Retothelsarcom;
6. das reifzellig hämocytäre, bzw. lymphoidzellige Retothelsarcom;

7. das gemischtzellig differenzierte Retothelsarcom bei Kombination erwähnter unterschiedlich differenzierter Retothelsarcome;
8. das kombinierte Retothelsarcom bei einem Nebeneinander von Retothelsarcom und z.B. Leukämie oder Morbus HODGKIN.

Das Retothelsarcom zeigt verschiedene Erscheinungsformen. Es kann als lokal begrenzter Tumor, multizentrisch, verbunden mit einer Reticulose, infolge einer solchen als Retothelsarcomatose oder mit Ausgang in eine Reticulose auftreten (NEVELING, 1958). Zu erkennen, ob ein lokales oder allgemeines Geschehen, also ein Primärtumor, eine Metastase oder eine Systemerkrankung vorliegt, ist oft unmöglich. Die Schwierigkeit der Unterscheidung von reaktiven, blastomatösen und leukämischen Reticulosen zum Retothelsarcom liegt mehr auf methodischem Gebiet (ZANGE, 1959). AHLSTRÖM (1941) sieht einen Beweis für einen gewissen Systemkrankheitscharakter der Retothelsarcome darin, daß sie in erster Linie Lymphknoten befallen. Sie bewirken hier keine geschwulstartige Veränderung der örtlichen Reticulumzellen. Sie verdrängen zwar das präexistente Parenchym, lassen es jedoch in seinem Aufbau unversehrt. Diese Geschwulstzellinfiltration als Ausdruck einer histohomologen Metastasierung läßt sich in Zweifelsfällen sogar differentialdiagnostisch verwerten. Auch außerhalb des Lymphknotenparenchyms läßt sich die gleiche schonende Infiltration mit Ausnutzung der nutritiven und stützenden Funktion des präexistenten Parenchyms beobachten (AHLSTRÖM, 1941). Das schließt nicht aus, daß allmählich eine diffuse Organdurchsetzung mit deutlicher Tendenz zu leukoseartiger Ausbreitung einsetzen kann.

Die Trennung der mesenchymalen Malignome in Lymphosarcome und Retothelsarcome ist nicht einfach. Erschwerend wirkt, daß sie oft Vorläufer einer Systemerkrankung sind oder bereits verbunden mit einer solchen (ZANGE, 1959) entstehen. Ein Retothelsarcom kann sich oft hinter einem scheinbaren Lymphosarcom verbergen und erst durch eine PE und Spezialfärbung diagnostisch gesichert werden (ZANGE,1956).

Die Gefahr bei einer PE liegt darin, daß sie auf Nachbargewebe stoßen kann, das nur die Zeichen einfacher chronischer Entzündung zeigt. LEISSE (1949) berichtet ausführlich darüber, daß Retothelsarcome im Rachengebiet häufig mit chronischen unspezifisch entzündlichen Tonsillenveränderungen verbunden sind. Er weist auf die klinische Bedeutung derart "maskierender Entzündung" in Bezug auf Erkennung des Tumors hin. Die Frage nach der Pathogenese beantwortet er dahingehend, "daß nicht zwei Symptome als selbständig wirkende Kräfte (Tumor auf Entzündung und Entzündung auf Tumor) aufgestellt würden, sondern daß beide auf höherer Ebene eine gemeinsame Wurzel haben. So stellen zum Beispiel Anhänger der RICKER'schen Relationspathologie nervale Einflüsse kausal vor celluläre Vorgänge. Nach LEISSE (1949) soll eine unbekannte Ursache zu exsudativem und produktivem entzündlichem Prozeß mit Hyperämie und Kapillarneubildung führen. Auf diesem so vorbereiteten Boden folgt bei Fortbestand des Reizes nach einiger Zeit Geschwulstkeimbildung mit pathologischem Zellwachstum nach. An der Tumorperipherie erzeugen entzündliche pathologische Schwellungszustände tiefgreifende Milieuveränderungen mit trophischen Störungen und damit Bildung von Ulcerationen. So wie jeder Tumor sein eigenes spezifisches Erscheinungsbild prägt, sind offenbar Beläge und Ulcerationen beim Retothelsarcom charakteristisch. Sie brauchen nicht im eigentlichen Tumorgebiet zu liegen. Bei Lokalisation in der Randzone können sie Anlaß geben zur Fehldiagnose: chronische Tonsillitis oder Angina Plaut-VINCENT.

Infolge besonderer Anhäufung und physiologischer Bedeutung lymphoreticulären Gewebes im Rachen übertreffen die von hier ausgehenden Sarcome die Carcinome an Häufigkeit. Sie stellen hier fast nur Primärgeschwülste dar, Metastasen sind vereinzelte Ausnahmen (LÜSCHER, 1956). Die klinische Entwicklung der Malignome in dieser exponierten Lage ist nach BARRAUD (1947) genetisch die gleiche wie an anderen Stellen des Organismus: Wachstum des spezifischen Geschwulstparenchyms und Reaktion des bindegewebigen Stromas. Eine allerdings konstant auftretende Sekundärinfektion kompliziert den Verlauf. Eine durch Ischämie und Nekrosen geschädigte

Schleimhaut sowie nekrotische Tumormassen selbst stellen für stets vorhandene Keime einen idealen Nährboden dar.

Die mesenchymalen Malignome zeigen je nach Lokalisation im Epi-Meso-Hypopharynx gewisse Eigenheiten.

I. Retothelsarcome, die vom Rachendach oder der Rachentonsille ausgehen, sind wegen ihrer geringen Größe und versteckten Lage infolge des unübersichtlichen Gebietes diagnostisch und therapeutisch auch heute noch sehr schwer zu erfassen (EIGLER, 1959). Lymphdrüsenmetastasen, oft hinter und unter dem Sternocleidomastoideus gelegen, sind oft der erste Hinweis und zugleich prognostisch ungünstig zu werten.

Die so wichtige Frühdiagnose wird unmöglich, solange bei schmerzlosem Wachstum die Frühsymptome fehlen. Sie bestehen nach STEURER (1948) zumeist aus behinderter Nasenatmung, geringen Blutungen und leichten Ohrenschmerzen. Dazu kommt die sogenannte Trotter-Trias mit

1. Trigeminusneuralgien,
2. Mittelohrschwerhörigkeit durch Tubenverschluß,
3. Asymmetrie des weichen Gaumens durch Infiltration des M. levator velipalatini.

Eine Verkennung als harmlosen Mittelohrkatarrh oder anscheinend harmlose Lymphdrüsenschwellung kann unheilvoll werden. Inzwischen ist der Tumor inoperabel geworden durch Übergreifen auf chirurgisch unzugängliches Gebiet der Schädelbasis und kann auch strahlentherapeutisch nicht mehr angegangen werden (ZANGE, 1956).

II. Retothelsarcome im Mesopharynx können von den Gaumentonsillen, der Zungengrundregion oder der Rachenwand ausgehen. Sie sind makroskopisch gut zu erkennen. Anfängliche einfache Vergrößerung der Tonsillen führt bei raschem Wachstum und fortlaufender Induration zur Bildung ein- oder beidseitiger harter Riesentonsillen (ZANGE, 1956). Die unregelmäßige, grau-nekrotische Oberfläche mit Exulcerationen läßt den Eindruck einer akuten nekrotisierenden Angina entstehen. Er wird jedoch durch die besondere Härte der Riesentonsillen widerlegt.

Die Lymphknoten am Hals wachsen ebenfalls rasch und sind hart. Allgemein tritt die Lymphknotenbeteiligung früher und mächtiger auf als bei Carcinomen (SCHWARZ, 1956). Diese Tumormetastasen führen zu ständiger Vergrößerung der Lymphknoten, zu Deformierung, Unbeweglichkeit und Auslöschung ihrer Grenzen. Ein generalisierter Befall des Lymphsystems kann folgen.

Ein Primärtumor am Zungengrund kann lange Zeit beschwerdefrei bleiben. Er zeigt sich zunächst nur als flache Aufwölbung, entscheidend ist eine palpable umschriebene Verhärtung. Geschwüriger Zerfall kann folgen (ZANGE, 1956). Die Frühdiagnose ist wegen der versteckten Lage schwierig. Eine eventuelle Abweichung der Zunge nach der kranken Seite sollte beachtet werden. Infolge der Überkreuzung von Respirations- und Digestionstrakt rufen Malignome im Mesopharynx besondere Störungen hervor. Lang anhaltendes Fremdkörpergefühl, bei weiterer Ausdehnung Rhinolalia clausa bzw. aperta und letzten Endes eine Aspirationspneumonie können folgen.

III. Im Hypopharynx, also an der Rachenhinterwand, zeigen Retothelsarcome (entsprechend den anatomischen Gegebenheiten) ein mehr flächenhaftes Wachstum. Einzelne Infiltrate konfluieren schnell und bilden eine einheitliche Geschwulstmasse. Bei dieser Lokalisation ist der Verlauf besonders maligne infolge frühzeitig auftretender generalisierter Metastasen, vor allem in Larynx und Lunge. Die Folgen sind Dysphagie, Dyspnoe, Kachexie, Aspirationspneumonie (STEURER, 1948).

IV. Nach ZANGE (1956) werden primäre Halslymphknotenretothelsarcome selten diagnostiziert. Sie wölben den Mundrachen und die seitliche Rachenwand hinter den hinteren Gaumenbögen vor. Sie täuschen so eine Tonsillengeschwulst mit Lymphknotenbeteiligung vor.

ZANGE (1956) betont die Wichtigkeit einer Früherkennung und Frühbehandlung von Malignomen des lymphatischen Rachenringes. Symptomlosigkeit, bzw. uncharakteristische Beschwerden am Anfang und zahlreiche Verwechslungsmöglichkeiten

(chronische Tonsillitis!) verhindern die Frühdiagnose oft. Alle Fälle von längeren hartnäckigen oder rückfälligen lymphatischen Hyperplasien am Rachenring sind besonders im höheren Alter malignomverdächtig. Die Aufdeckung latenter Geschwülste gelingt mit Palpation eher und besser als durch bloße Inspektion (EIGLER, 1959).

Ein unbedingt spezifisches Blutbild ist nicht gegeben. Zwischen den verschiedenen Formen von Leukämie einerseits und Geschwulstbildungen des hämopoetischen Systems andererseits, in diesem Falle reaktiven oder neoplastischen Reticulosen, bestehen zwar enge Wechselbeziehungen (AHLSTRÖM, 1941); eine klar abgegrenzte Symptomatik herauszustellen ist aber sowohl in der hämoblastischen als auch praehämoblastischen Phase nicht möglich (GERHARTZ, 1960).

In vielen Fällen von Retothelsarcom zeigt sich keine regelrechte Leukämie, sondern nur eine Reizlymphocytose, -Granulocytose (ZANGE, 1956). Die Eliminierung von Gewebshistiomonocyten ins periphere Blut als Monocyten setzt dann ein, je typischer, also einheitlicher und reifzelliger die Sarcome sind. Unreifzellige atypische Zellformen bleiben meist infolge ihrer Größe im syncytial-fibrillären Zellverband bzw. in den Kapillaren stecken (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Die BSR ist meistens erhöht.

Zur Differentialdiagnose können herangezogen werden:

1. Lymphosarcom,
2. Leukosen,
3. Morbus HODGKIN,
4. Reticulosen,
5. Morbus BRILL-SYMMERS,
6. Carcinom.

Das Carcinom zeigt viel geringere Strahlensensibilität und größere Neigung zu geschwürigem Zerfall.

Die Ausdehnung des Primärtumors sowie der Drüsenmetastasen bestimmt die Therapie (EIGLER, 1959). GREVEN (1958) fordert, daß nicht der Primärtumor, sondern seine Metastasierung das Ausmaß des operativen Eingriffes diktiert. KNICK-EIGLER (1952) raten dagegen von einer operativen Entfernung von Retothelsarcomen wegen der Gefahr einer Generalisierung

dringend ab. Im allgemeinen wird bei Primärtumoren Strahlenbehandlung in Form von Röntgentiefentherapie oder Kobalt-Radiumkontaktbestrahlung oder Radiumspickung besonders bei Zungenwurzel- und Zungengrundgeschwülsten vorgenommen, eventuell vorherige Elektrokoagulation der Geschwulst. EIGLER (1959) fordert für alle geeigneten Fälle mit begrenzten Drüsenmetastasen Radikaloperation und unbedingt anschließende Röntgentiefentherapie gegen Mikrometastasen, eventuell Röntgenvorbestrahlung.

Schlechte Zugängigkeit der Tumoren und Blutungsgefahr sollten keine Gegenindikation zur Operation sein. Dagegen kommt bei Verwachsungen mit der Carotis oder bei Übergreifen auf das Mediastinum nur palliative fraktionierte oder protrahierte Tiefentherapie mit Röntgenstrahlen oder radioaktivem Kobalt in Form des Makrobalts in Frage (NEVELING, 1958). JAKOBI (1959) konnte durch Erhöhung der Herddosis von 4 000 - 5 000 r auf 6 000 r absolute Heilergebnisse von 10 - 20 % erzielen. In 80 % der Fälle waren dabei vorher schon Lymphknotenmetastasen diagnostiziert worden! GREVEN (1958) bevorzugt radikal-chirurgisches Vorgehen mit Entfernung von Lymphbahnen, Lymphknoten und des die Tonsillen umgebenden venösen Pterygoidgeflechtes. Primärtumoren gehen zwar bei Nahbestrahlung schnell zurück, jedoch folgt eine beschleunigte Metastasierung mit strahlenresistenten Sekundärherden.

Der Verlauf ist wechselnd, die Prognose meistens wenig günstig.

Lymphosarcom

Die zelluläre Grundlage des vorliegenden mesenchymalen Malignoms ist nicht die retotheliale Bildungszelle der Lymphocyten, sondern es sind die bereits determinierten Formen ihrer Entwicklungsreihe (FRESEN, 1960). Im Gegensatz dazu steht nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) die Auffassung der Unitarier, die die Lymphosarcome sowie Retothelsarcome, leukämische und aleukämische Lymphadenosen, Morbus

HODGKIN und Morbus BRILL-SYMMERS aus Abkömmlingen derselben maligne entarteten entdifferenzierten multipotenten mesenchymalen Stammzelle entstanden sehen wollen. Die Frage, ob die Zellen der Lymphadenose potentielle Sarcomzellen sind, lassen ROTTER u. BÜNGELER (1955) offen.

Bereits das primär benigne Lymphocytom zeigt weitgehende autochthone Proliferation der Lymphocyten. FRESEN (1960) stellte fest, daß weder cytologische, phasenoptische noch submikroskopische Unterschiede gegenüber neoplastischen Prozessen bestehen. Letztere sind im Gegensatz zu hyperplastischen Reaktionen des lymphoreticulären Gewebes durch heterotope Herde gekennzeichnet. Schon das benigne Lymphocytom zeigt unter langsamer Einbeziehung weiterer Lymphknoten und lympho-reticulärer Strukturen eine Tendenz zur Generalisierung unter örtlicher Bindung an das RHS (FRESEN, 1960). Nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) erfolgt beim Übergang vom Lymphom zum Lymphosarcom sehr oft eine tumorförmige heterotope lymphoide Infiltration in den weder obligat noch fakultativ blutbildenden Organen. Dagegen ist für Lymphosarcome das lymphatische Gewebe bevorzugter Sitz der in diesem Falle histohomologen Metastasierung. Eine multizentrische Entstehung des Sarcoms ist dadurch oft nicht mehr auszuschließen (FRESEN, 1960). ZANGE (1956) findet es merkwürdig und beachtenswert zugleich, daß sich bei einer Röntgenbestrahlung nur des Primärtumors im Rachen und der regionären Halslymphknoten bei bereits teilweiser oder vollständiger Generalisation des Lymphosarcoms nicht nur der Primärtumor, sondern auch deutlich die Fernlymphknoten-, und selbst Milz- und Leberschwellungen zurückbildeten. Seiner Ansicht nach liegt dieser Systemerkrankung eine andere Art der Generalisierung zugrunde als etwa dem Carcinom.

Schon beim Lymphocytom bahnt sich neben einfacher Follikelhyperplasie eine Mitosenzunahme an, die gelegentlich auch das spärliche reticuläre Stroma erfassen kann. Besonders im Anschluß an mehrfach bestrahlte Rezidive können dadurch Retothelsarcome zur Ausbildung kommen (FRESEN, 1960).

Lymphosarcome entwickeln sich zunächst im präexistenten lymphoreticulären Gewebe. Es fehlt ihnen jedoch jedes geweb-

liche Gefüge, das Parenchym wird durch irreguläre Wucherungen aufgelöst. Die reticulumzellige Formation wird weitgehend zerstört. Eine kausal- oder formalgenetische Beziehung zu ihm besteht weder in homologen noch heterotopen Herden (FRESEN, 1960). - Dieses kleinzellige Rundzellensarcom auf lymphatischer Grundlage zeigt bei relativ einheitlichem histologischem Bild die typischen Malignommerkmale: Infiltration, Destruktion, Metastasierung, Kompression (Trachea, Oesophagus) und Arrosion (Nerven, Gefäße).

Das lympho-reticuläre Gewebe des Epi-Meso- oder Hypopharynx kann ebensogut wie Retothelsarcome auch Lymphosarcome als Primärtumoren ausbilden.

I. Im Epipharynx überwiegen die Sarcome die Carcinome an Häufigkeit. Erwähnt sei kurz, daß hier Carcinome durch metaplastisch in Plattenepithel umgewandeltes Zylinderepithel entstehen. Häufige chronische Entzündungen in dieser Gegend führen dazu, (BARRAUD, 1947). - Lymphosarcome, die vom Rachendach oder Tubenwinkel ausgehen, wachsen trotz latenten Verlaufes sehr schnell (GLEITZ, 1947). Die lokalen Anzeichen werden so am Anfang durch Symptome seitens der Nachbarorgane verdeckt. Die Einseitigkeit von Fremdkörpergefühl, Tubenverschluß und Blutungen ist besonders zu beobachten.

II. Im Mesopharynx ist ein primäres Lymphosarcom relativ häufig zu finden (LÜSCHER, 1956). Am Anfang wird eine einfache, oft einseitige Hypertrophie oder Hyperplasie der Gaumentonsillen vermutet. Der Rachen ist dabei gerötet, oedematös, infiltriert (EICKEN-TREECK, 1951). Eine ständige Vergrößerung der Tonsillen, eine zunehmende Härte, später ein geschwüriger Zerfall und starke Drüsenschwellungen werden beobachtet (STEURER, 1948). Es kann auch eine rötlich-weiße Neubildung von weicher Konsistenz vorliegen, die der Unterlage breitbasig aufliegt. Sie zeigt eine starke lokale Wachstumstendenz und blutet wenig oder gar nicht (BARRAUD, 1947). An den Tonsillen konnte BARRAUD (1947) bei histologisch diagnostiziertem Lymphosarcom klinisch weder eine Zunahme

der Konsistenz, also Verhärtung, Infiltration, noch Ulcerationen oder Blutungen trotz raschen Wachstums feststellen.

Auf ein Malignom hinweisende Anzeichen sind nach LÜSCHER (1956): Tubenverschluß, verbunden mit sekretorischem Mittelohrkatarrh und einseitiger Schwerhörigkeit, behinderte Nasenatmung und Lähmung von Hirnnerven bei ausgedehnten Epipharynxtumoren mit Druck auf die Schädelbasis. Das erste Zeichen für Neoplasmen der Tonsillen ist oft nur eine hartnäckige Otalgie, zu der bald Störungen von der Tube aus hinzukommen (GÜTTICH, 1948).

III. Die vom Hypopharynx, also der Rachenwand ausgehenden Lympnosarcome treten meist multipel auf. Sie erfassen die Pharynxgranulationen, d.h. die einzelnen Solitärfollikel (STEURER, 1948).

Die regionären Halslymphdrüsen werden frühzeitig von Metastasen ergriffen. Sie wachsen schnell zu mächtigen Geschwulstmassen heran und beziehen in relativ kurzer Zeit das gesamte Lymphknotensystem durch lymphogene Metastasierung in den Prozeß ein.

Das Blutbild grenzt echte Leukämien von Pseudoleukämien ab (BLUMENFELD, 1931). ZANGE (1956) fand im Blutbild nur gelegentlich Anzeichen, die auf eine beginnende oder schon vorhandene lymphatische Leukämie hinwiesen. Er konnte in einigen Fällen von sicherem Lymphosarcom im zentralen Blutbild eine reine Reticulose finden, die erst später in eine lymphatische Markmetaplasie umschlug. - Die BSR ist meistens erhöht. Bei generalisierter Lymphosarcomatose wird die Bildung von Autoantikörpern beobachtet (bzw. antierythrocytäre Antikörper). Sie können

1. erworbene hämolytische Anämie,
2. Purpura thrombopenica,
3. Granulopenie bis Agranulocytose

verursachen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Infolge einer Abgabe von Lymphocytenplasma kann eine Steigerung des Gesamtproteins im Plasma erfolgen.

Mittels Elektrophorese stellt man eine Zunahme von β und γ Globulin fest. Sie erreicht ihr Maximum bei maximaler Lymphocytenzerstörung und minimalem Lymphocytenanteil im strömenden Blut.

Differentialdiagnostisch kommen in Betracht:

1. Am Anfang einfache Hyperplasien.
2. Bei Ulcerationen PLAUT-VINCENT-Angina, Scorbut, selten Tuberkulose, tiefe Aktinomykosen.
3. Lymphatische Leukämie.
4. Morbus HODGKIN.

Das meist multiple Auftreten der Lymphosarcome verbietet von vornherein eine Operation (STEURER, 1948). Selbst ein primärer Tonsillentumor ist trotz erweiterter Ausschälung im gesunden Gewebe schwer operabel, da die tumorkranke Tonsille sehr leicht geschwürig zerfällt. Immer wieder werden nach Operationen Generalisierung und Rezidivbildung beobachtet. Vom Rachendach und Tubenwinkel ausgehende Lymphosarcome sind ohnehin inoperabel. Die vom lymphatischen Gewebe ausgehenden Neoplasmen sprechen jedoch auf Röntgen-Radiumtherapie gut an. Aber selbst die protrahierte, fraktionierte Bestrahlung mit ihren anfangs guten Erfolgen führt mit Sicherheit nach einiger Zeit zu nunmehr strahlenresistenten Rezidiven. Eine generalisierte Lymphosarcomatose ist die Folge.

Die Prognose ist bei mehr oder weniger langem Verlauf stets infaust.

Lymphoepitheliale Geschwülste

DOERR: "Ich verstehe unter einem lympho-epithelialen Carcinom eine bösartige epitheliale Geschwulst, die nicht einheitlich gebaut ist." Diese Definition sagt bereits, daß es sich bei Lymphoepitheliomen im Grunde um unreife Neoplasmen mehr carcinomatösen Charakters handelt. DOERR betont die dominierende Stellung des Epithels und lehnt die Annahme einer gleichwertigen Beteiligung von Epithel und lymphatischem Gewebe am Aufbau der Tumoren ab. Eine Mischgeschwulst, ein sog. Carcinosarcom, liegt also nicht vor. ZANGE (1956) berichtet eben-

falls, daß die vieldiskutierten lymphoepithelialen Geschwülste wieder als Carcinome anzusehen sind. Ihre frühzeitige Lymphknotenbeteiligung und ihre besondere Strahlensensibilität stellen sie allerdings klinisch gesehen den Lympho-Retothelsarcomen oder auch dem Morbus HODGKIN näher.

SCHMINCKE dagegen war der Meinung, daß lympho-epitheliale Geschwülste das Resultat zweier gleichwertiger und blastomatös entarteter Gewebskomponenten, nämlich der entodermalen und ektodermalen, seien. Seine Auffassung, daß primäre lymphoepitheliale Tumoren bzw. Carcinome dysontogenetische branchiogene Geschwülste seien, wird ebenfalls von ROTTER u. BÜNGELER (1955) vertreten.

Histologisch lassen sich 2 Arten von Tumoren herausstellen:

1. Typ SCHMINCKE
   Bei carcinomatösem, also epitheloidem Aufbau tritt eine stärkere Reticulierung auf. Die Frage nach der Herkunft der Reticulumzellen aus entodermalen oder epithelialen Elementen ist noch unbeantwortet. Im aufgelockerten reticulären Stroma ist mehr Raum zur Einlagerung von vielen Lymphocyten. Die Ursache der Einlagerung ist unklar (DOERR, 1956). LÜSCHER (1956) spricht von einem mehr sarcomatösem Charakter dieser Tumoren.
2. Typ REGAUD
   Diese Lymphoepitheliome wachsen mehr in geschlossenen Formationen. Sie weisen weniger reticuläre Elemente auf und tragen nach LÜSCHER (1956) mehr carcinomatösen Charakter.

In beiden Fällen von unreifem Carcinom werden von DOERR (1956) keine strukturellen Differenzierungen wie protoplasmatische Granula (Keratohyalin), HASSALsche Körperchen (Thymus) oder Epithelfasern beobachtet. Eine kausale Bedeutung kommt den Reticulumzellen bei diesen Geschwülsten nicht zu. Die im Tumorbereich nachweisbaren argyrophilen Fibrillen gehören zum präexistenten Parenchym und nicht zum eigentlichen Tumorgewebe. Deshalb sind Lymphoepitheliome keinesfalls gleichzusetzen mit Retothelsarcomen. DOERR (1956) sagt dazu: "Der wesentliche Unterschied zwischen Retothelsarcom und Lymphoepitheliom ist im Verhalten der Geschwulstzellen selbst zu erblicken."

Primärtumor und Metastasen können unterschiedliche histo-

logische Befunde zeigen. DOERR (1956) fand, daß der rein epitheliale carcinomatöse Aufbau mit dem Alter der Primärtumoren und der Entfernung seiner Metastasen zunimmt.

Innerhalb des Intestinaltraktes ist nur im Bereich des WALDEYER'schen Rachenringes reines lympho-epitheliales Gewebe zu finden. "Das Kennwort, das den topischen Ausgangspunkt der SCHMINCKE-Tumoren markiert, heißt lymphoepitheliale Durchdringungszone." (DOERR, 1956). Geschwülste dieser Art sind hier existent; LÜSCHER (1956) behauptet, daß im Rachen Epitheliome, Lympho-, Retothelsarcome und kombinierte Rund-Spindelzellsarcome viel häufiger sind als reine Sarcome. Es handelt sich stets um bösartige epitheliale Neoplasmen. Gutartige Lymphoepitheliome sind hier im Gegensatz zum Thymus nicht zu finden. Sie nehmen ihren Ausgang fast immer von den Gaumentonsillen (LÜSCHER, 1956). Nach DOERR (1956) ist die häufigste Lokalisation neben Gaumenmandeln der Epipharynx und die Zungenwurzel mit Zungentonsille. Der übrige Meso-Hypopharynx kann natürlich auch primär tangiert werden.

Makroskopische Tumorzeichen sind bekannt: Schwellung, Induration, eventuell Ulceration, Nekrosen, Blutung. Die Diagnose muß natürlich durch Biopsie gesichert werden.

Differentialdiagnostisch kommen nach DOERR (1956) und BLUMENFELD (1931) in Betracht:

1. Lymphadenose, bzw. leukämische Infiltrate,
2. Retothelsarcom,
3. Reticulosen,
4. Morbus BRILL-SYMMERS,
5. Morbus HODGKIN,
6. Plasmocytom,
7. nekrotisierende Angina,
8. Amyloidtumoren.

Zur Therapie: lymphatisches Gewebe sowie lymphoide Tumoren sind derart strahlensensibel, daß die Röntgen-Radiumtherapie die Methode der Wahl ist. Nach LÜSCHER (1956) eignen sich daher lokale Radiumapplikationen weniger als fraktionierte Röntgentiefenbestrahlung oder die Telecurietherapie.

Kuren mit Arsen sollen unterstützend wirken. Wegen der Gefahr der Metastasierung sind chirurgische Eingriffe zu unter-

lassen.

Ohne Behandlung ist keine restitutio ad integrum zu erwarten. Dauererfolge nach Bestrahlung von Lymphosarcom und Lymphoepitheliom fand LÜSCHER (1956) bei mehr als 50 % der Fälle.

b) Störung der Erythropoese

Polycythämien

Eine Erhöhung der Zahl der Erythrocyten sowie der Menge des Hämoglobins liegt dem Krankheitsbild einer Polycythämie zugrunde. Man zählt sie zum Formenkreis der reaktiven Systemhyperplasien (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Deren Ursache ist zum Teil bekannt.

Symptomatische Formen entstehen bei

1. chronischem äußeren oder inneren O_2-Mangel durch Herz-Kreislaufinsuffizienz, Pneumopathien verschiedenster Art.
2. Wegfall des knochenmarkshemmenden Milzfaktors.
3. Dysfunktion der neuro-humoralen, die Blutbildung stimulierenden Regulationssysteme, z.B. durch Fibrose diencephaler Zentren, Hypophysen- Hirntumoren.

Selbst im Verlaufe der idiopathischen Form von Polycythämia vera nach VAQUEZ-OSLER, deren Ursache noch ungeklärt ist, werden nicht selten zentral-nervöse pathogenetische Faktoren offenbar (STURM, 1955).

Solange das Knochenmark noch leistungsfähig ist und die primäre Insuffizienz zu kompensieren vermag bzw. überkompensiert, bleibt eine extramedulläre myeloide Metaplasie aus. Erst wenn Sklerose oder Fibrose die Kompensation hemmen, treten extraossäre myeloide Infiltrate auf. Sie werden bei Polycythämia vera selten in den Lymphknoten oder sonstigem lymphatischen Gewebe (Rachen) gefunden (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Allgemeine Befunde dieser reifzelligen Knochenmarkshyperplasie sind Vergrößerung von Milz und Leber, coronare Durchblutungsstörungen mit arteriitischen Prozessen, mitunter eine hypertonische Nephrosklerose, Blutungen und Thrombosen (STURM, 1955).

Die enorme Erythrocyten- und Hämoglobinfülle der Gefäße zeigt sich in einer charakteristischen bläulich-roten bis tief-dunkelroten Verfärbung der Schleimhaut von Mund und Rachen, wie auch der äußeren Haut. Die Gefäße am Zungengrund und Gaumen können stark erweitert sein. Ebenfalls sind Kapillarerweiterungen der Anlaß zu gelegentlichen Blutungen von Gingiva und Nasenschleimhaut.

Das Blutbild kann eine Erhöhung der Erythrocyten von 7 - 10 Mill/ cm^3 zeigen bei 150 % Hämoglobinanteil und einem Färbeindex von 1,0.

Trotz unveränderter Plasmamenge kann die Gesamtblutmenge auf 10 l und darüber ansteigen. Das Serum ist hyperchrom. Der allgemeinen Knochenmarkshyperplasie entsprechend, findet man oft eine Leukocytose mit Linksverschiebung und Thrombocytose. Die BSR ist stark verlangsamt (STURM, 1955).

Differentialdiagnose: eventuell Porphyrie.

Gute therapeutische Erfolge, oft von Dauer, erzielt man mit radioaktivem Phosphor (P_{32}). Auch Röntgenbestrahlungen können zur Hemmung der Knochenmarksaktivität vorgenommen werden. Behandlung mit Phenylhydrazin zur Erythrocytenzerstörung wird vorgeschlagen (MATHIS, 1956).

Trotz der Hyperämie besteht bei zahnärztlichen Eingriffen keine erhöhte Blutungsgefahr, da eine Vermehrung der Thrombocyten und eine Herabsetzung der Gerinnungszeit vorliegen (MATHIS, 1956).

Das Stadium der Erkrankung sowie die Reaktion auf therapeutische Maßnahmen bestimmen die Möglichkeit zur Remission und somit den Verlauf und die Prognose.

3. Hämopathien mit Stoffwechsel- bzw. Plasmaveränderung

a) Extraossäres Plasmocytom

Das extraossäre Auftreten von Plasmocytomen entsteht

1. durch Kolonisation bzw. Metastasierung von Myelomzellen aus dem Knochenmark. Hier liegen entweder lokalisierte oder diffuse Plasmazelleninfiltrate (multiple Myelome) vor.
2. Autochthon im lymphatischen Gewebe. Erst nach Jahren erfolgt

eventuell ein Übergreifen auf das Knochenmark.

Nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) soll eine myeloische Insuffizienz ursächlich zu einer reaktiven Vermehrung von Plasmazellen führen. Diese Insuffizienz kann bedingt sein durch Knochenmarksmetastasen maligner Tumoren, Morbus HODGKIN oder durch manche Anämien. ROTTER u. BÜNGELER (1955) sehen im Plasmocytom keine eigengesetzliche maligne Neoplasie, sondern kausal einen gesteuerten, eben fehlgesteuerten Vorgang. Eine neuro-humorale Dysregulation, ausgehend von vegetativen Zwischenhirnzentren, findet bei ihnen Erwägung.

Extraossäre Plasmocytome sind genetisch vom lymphatischen Gewebe der Schleimhäute, d.h. der lympho-reticulären Plasmazelle abzuleiten. Die Plasmazelle wiederum ist eine Zelle sui generis. Sie stammt von der undifferenzierten Mesenchymzelle ab und nicht von Lymphocyten. Die Erkennung von Plasmoblasten, Proplasmocyten und intrazellulären Ribonucleoproteinen sowie Eiweißkristallen unterschiedlicher Molekülzahl soll das beweisen (FIORETTI, 1961).

Histologisch zeigen die Tumoren nur ein spärliches Stroma. Sie bestehen fast nur aus polymorphen Plasmazellen, die innerhalb fibröser Septen liegen. Atypische Mitosen, RUSSEL'sche Körperchen und gelegentlich Amyloid oder Paramyloid als Zeichen gestörten lokalen Eiweißstoffwechsels sind zu sehen. Das Paramyloid kann in den Sinusoiden der Lymphknoten bzw. des lymphatischen Gewebes als amorphe Fällung, hyaline Kügelchen, Kristalle oder als Kalkinkrustierungen abgelagert sein (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Extraossäre Plasmocytome sind nach BLUMENFELD (1951) die seltenste Art von Geschwülsten. In der Mehrzahl nehmen sie vom Knochenmark ihren Ausgang. Aber auch von einem Primärtumor in den Lymphknoten ausgehend kann im Stadium der Generalisierung der Rachenring sekundär ergriffen werden. Primäres Vorkommen in den Weichteilen ist möglich. Nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) kommen diese Tumoren überwiegend in den Tonsillen zur Ausbildung. Hier sind sie umschrieben, gut abgrenzbar, solitär. Plasmocytome stellen nach LÜSCHER (1956) den Übergang zu bösartigen Geschwülsten dar, die teils im Rachen selbst, teils den Rachen von außen vortreibend beobachtet werden. TOSCH (1956) berichtet, daß extra-

ossäre Plasmocytome zwar selten sind, dann aber die oberen Luftwege bevorzugen. Er konnte sie an Nasenhaupthöhlen, Nasen-Rachenraum, Vomer, Tonsillen, Uvea, Taschenband und Arygegend diagnostizieren. Sie können hier solitär oder multipel, stiellos oder polypös oder als umschriebene Schleimhautschwellungen auftreten. Auch Cancerisierung ließ sich mitunter feststellen. Die Farbe wird von TOSCH (1956) mit meist blass bis dunkelrot angegeben. Ulceration setzt nicht ein. Befall regionärer Lymphknoten sowie Bildung von Fernmetastasen mit Übergang in generalisiertes Stadium kann eintreten.

Wie bei allen Tumoren sind die klinischen Erscheinungen je nach Sitz des Tumors verschieden (BLUMENFELD, 1931). Die Geschwülste bleiben jedoch lange beschwerdefrei, ehe sie Fremdkörpergefühl oder Hustenreiz auslösen (LÜSCHER, 1956). Die Diagnose ist durch Probeexcision zu sichern.

Nach BLUMENFELD (1931) zeigt das Blutbild keine wesentlichen Abweichungen von der Norm. Gelegentlich kann eine Bence-Jones Hyper- bzw. Paraproteinämie mit Erhöhung der β und γ Globuline auftreten. Eine Plasmazellenleukämie, ebenso wie eine aplastische Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie wird weniger beim lokalisierten als beim diffusen Plasmocytom des Knochenmarks gesehen. Übergang in allgemeine Amyloidose oder eventuell Hypercalcämie kann vorkommen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Zur Differentialdiagnose werden herangezogen:
1. Morbus BOECK,
2. lokales Paramyloid,
3. Morbus BRILL-SYMMERS.

Plasmocytome sind therapeutisch nicht zu beeinflussen. Im Lokalisationsstadium ist der Verlauf benigne, im Generalisationsstadium natürlich maligne.

b) Amyloidtumoren

Grundsätzlich lassen sich primäre lokale Amyloidtumoren von Tumoren unterscheiden, die sich nach primär systematisierter Amyloidose = Paramyloidose oder sekundär systematisierter Amyloidose im Mund-Rachenraum ausbilden.

Für lokales Amyloid wird von EICKEN-TREECK (1951) eine lokale Stoffwechselstörung in dem betroffenen Gebiet angenommen.

Funktionelle Veränderungen im Gewebe bestehen nach ROTTER u. BÜNGELER (1955)

1. in lokaler Änderung der Blutströmung (Abstufung nach RICKER),
2. in einer Erhöhung der Sulfatschwefelsäure,
3. in einer Insuffizienz des aktiven Mesenchyms infolge ursächlicher Infektion (Tbc., HODGKIN-Virus?). Antikörper in Form von Präzipitinen werden im RES zwar gebildet, aber die kausale Insuffizienz führt zu Präzipitation, also Paraproteinniederschlag.

Primär systematisierte Amyloidose = Paramyloidose ist sehr selten (RISTOW, 1958). Das Auftreten lokalen Paramyloids ist oft, aber nicht immer mit multiplen Myelomen im Knochenmark verbunden. Ursächlich nehmen ROTTER u. BÜNGELER (1955) eine Dysregulation hormonaler (Cortison), mesenchymaler (Insuffizienz) und parenchymaler Reaktionen (Sulfatschwefelsäure) an. Nach BLUMENFELD (1931) soll eine allgemeine Stoffwechselstörung hier vorliegen.

Die typische sekundäre Amyloidose ist die Folge chronischer Eiterungen, z.B. bei Osteomyelitis oder Knochentuberkulose.

Das homogene strukturlose Amyloid schlägt sich besonders an den Gitterfasern der lympho-reticulären Gewebe nieder. Das benachbarte Parenchym geht durch Druckatrophie zugrunde. Die so gestörte Trophik läßt die Lymphocyten verschwinden und die Gitterfasern körnig zerfallen.

Die Ablagerung von Paramyloid erfolgt im Gegensatz zum Amyloid in rein mesenchymalen Geweben. In Verbindung mit multiplen Myelomen treten in den Infiltraten oft zahlreiche Plasmazellen, Granulocyten und eosinophile Leukocyten auf. ROTTER u. BÜNGELER, (1955). stellen die Bildung von Paramyloid nur durch Plasmazellen in Frage. Das Paramyloid ist nur histologisch nachzuweisen. Iv.-Injektion von Kongorot nach BENNHOLD ist wegen der geringen Affinität des Paramyloids zu diesem Farbstoff kein sicherer Beweis (RISTOW, 1958). Dagegen ist lokales Paramyloid stark eosinophil.

Das Amyloid bei allgemeiner sekundärer Amyloidose lagert sich regelmäßig an den kleinen Gefäßen ab. Das reticuläre Stroma kann mit einbezogen werden.

Nach EICKEN-TREECK (1951) zeigt sich die an sich seltene Erkrankung lokalen Amyloids fast ausschließlich an der Zunge und den oberen Luftwegen. Die Konsistenz ist nicht einheitlich; häufiger scheinen harte Tumoren als diffuse Infiltrate zu sein. Nach WESSELY (1957) sind Kehlkopf und Zunge, daneben Rachen, Trachea und Bronchien bevorzugte Lokalisationen. - Circumscripte solitäre odermultiple kleinere Tumoren sind meistens hart, fest, von leicht höckriger oder glatter Oberfläche. Die Farbe wechselt von blaß_rot bis weiß-gelb bei wachsartigem Glanz und eigenartiger Transparenz (WESSELY, 1957). Auch die Schnittfläche zeigt wachsgelbe Farbe bei durchscheinend gelbem Glanz (BLUMENFELD, 1931). Diffuse Infiltrate zeichnen sich im Mund-Rachengebiet durch eine mehr flächenhafte Vorwölbung oder lappige Konfiguration ab. Die klinische Diagnose wird dadurch wesentlich erschwert (WESSELY, 1957). Lokales Amyloid wird nicht vor dem 50. Lebensjahr beobachtet und führt nur bei ziemlicher Größe zu Beschwerden (EICKEN-TREECK, 1951).

Lokale Amyloidablagerung als Teilerscheinung einer allgemeinen Amyloidose ist seltener als die primär lokale Erkrankung (WESSELY, 1957). Für die seltenen Paramyloidtumoren sind die Mundhöhlenerscheinungen zwar nicht immer die ersten, aber die charakteristischsten (RISTOW, 1958). Die Ablagerung im Mesenchym führt zu starker Vergrößerung von Zunge und Lippen (Makroglossie, Makrocheilie). Knotige Infiltrate bewirken eine hochgradige derbe und unregelmäßige Zungenschwellung. Plattenförmige starre Einlagerungen bzw. bandartige Herde lassen sich in der Mundschleimhaut, den Gaumenbögen bzw. dem weichen Gaumen feststellen. Teleangiektasien sowie Exulcerationen können Anlaß zu Blutungen sein. Nach RISTOW entwickelt sich lokales tumorförmiges Amyloid besonders im Mund und Respirationstrakt. Die Einlagerungen grenzen sich scharf gegen die darunterliegende Muskulatur ab. Dagegen können die Infiltrate bei allgemeiner systematisierter Amyloidose von der Muskulatur sekundär auf die Schleimhaut übergreifen.

BLUMENFELD (1931) berichtet über eine amyloide Entartung von Sarcomen oder Carcinomen an den Tonsillen. Dicht unter dem Ton-

sillenepithel fand er amyloide Stellen. Sie waren glasig--glänzend, vollkommen zell- und kernlos und nur durch feine Endothelstränge vom sarcomatösen Gewebe scharf abgegrenzt. Mitunter waren einzelne Riesenzellen im Amyloid eingelagert. Sie sollen aus den Endothelien der Lymphkapillaren durch Druck des Amyloids entstanden sein. Das Amyloid selbst wurde in Form von Tropfen, Knoten, Streifen, Blöcken oder Schollen konzentrisch um Gefäße herum gefunden. Auch RISTOW (1958) fand Amyloidablagerungen im Mund-Rachengebiet bei Malignomen, verbunden mit entzündlichen Veränderungen. Er stellt die Frage nach reaktiver Geschwulstbildung infolge der Amyloidablagerungen.

Eine Einengung des Hypopharynx- bzw. Larynxeinganges kann die Folge submuköser oder intramuskulärer Amyloidablagerungen sein.

Das Blutbild ist bei Amyloid- und Paramyloidtumoren normal, sofern keine nachweisbaren Myelome vorliegen. Sonst tritt Bence-Jones Paraproteinämie auf mit Erhöhung der β u. γ Globuline. Zuweilen erscheint eine Plasmazellenleukämie.

STEURER (1948) schlägt als Therapie die operative Entfernung der Amyloidtumoren vor. Er konnte den spontanen Rückgang des Resttumors nach nur teilweiser Entfernung amyloider Massen beobachten. ACTH, Cortison und Vitamin E werden mit Erfolg angewandt. Auch RISTOW (1958) findet eine komplette oder inkomplette Excision (bei anschließender Resorption) therapeutisch gut. Das primär systematisierte Amyloid trotzt jeder Behandlung. ACTH und Cortison sind kontraindiziert.

Verlauf und Prognose sind also jeweils verschieden.

c) Hämochromatose

Das bei Zerfall der Erythrocyten freiwerdende Eisen kann nur mangelhaft verwertet werden. Eine gleichsam primäre Eisen-Eiweißstoffwechselstörung führt zu übermäßiger Speicherung bzw. Resorption von eisenfreiem Pigment als Hämofuscin oder Hämatoidin, oder eisenhaltigem Pigment als Hämosiderin.

Die Ablagerung kann in nahezu jedem Organ erfolgen. Bevor-

zugt werden das RES der Leber, daneben Pankreas, Milz, Lymphknoten. Daraus resultiert die bekannte Symptomentrias von Lebercirrhose, Diabetes und bronzeartiger Hautfarbe (STURM, 1955).

Einlagerungen von Farbstoffen sowie Pigmenten kommen an den oberen Luftwegen unter normalen wie auch pathologischen Bedingungen vor (WESSELY, 1957). BLUMENFELD (1931) untersuchte die Veränderungen am Mund-Rachengebiet bei Hämochromatose. Er fand eine grobkörnige Eisenablagerung in allen Schleimdrüsen, darüber hinaus eine auffallende Tonsillenbeteiligung. Eine besonders grobkörnige und starke Eisenablagerung fand sich in der sog. hämolytischen Grenzzone zwischen der Bindegewebskapsel und den lymphatischen Elementen. Hämolytische Grenzzone heißt, daß schon unter normalen Bedingungen pigmenthaltige Zellen mit der typischen Eisenreaktion unter der Epithelschicht, im Halsteil der Lakunen, also an der Umschlagstelle liegen; ferner an der Unterseite des Bindegewebes sowie in den peripheren Anteilen der Keimzentren der Follikel. Eine geringere Pigmentablagerung fand sich bei Hämochromatose subepithelial und in der peripheren Follikelzone. Die Gefäßendothelien der Tonsillen sowie der Lymphdrüsen sind für kolloidales Eisen impermeabel. Nur die Tonsillenendothelien sind dagegen fähig, kolloidales Eisen in hohem Maße zu speichern. ROTTER u. BÜNGELER (1955) fanden bei Hämochromatose reichlich Hämosiderin in den Uferzellen und dem lymphoiden Gewebe nahe der Randsinus, Hämotoidin dagegen mehr in den Adventitialzellen der Gefäße und der glatten Muskelzellen. - Die Rolle der Tonsillen im Eisenstoffwechsel ist nach BLUMENFELD (1931) demnach nicht unbedeutend.

Die bronzeartige Verfärbung von Haut und Schleimhaut fällt auf. Verwechslungen mit Morbus ADDISON, eventuell Polycythämien oder Porphyrien sind möglich.

Die Therapie ist ausschließlich eine causale: Ausschaltung erkannter Ursachen wie gehäufter Bluttransfusionen, Vergiftungen mit Blei, Arsen oder Kupfer.

d) Speicherungskrankheiten

Morbus GAUCHER

Die cerebrosidzellige Lipoidose nach GAUCHER wird pathologisch-anatomisch zu den Speicherungsreticulosen gezählt. Kausal liegt nach ROTTER u. BÜNGELER (1955) keine primäre Erkrankung des RES oder eine allgemeine Lipoidstoffwechselstörung vor. Eine Zellstoffwechselstörung durch Störung zellständiger Enzyme zieht über eine Insuffizienz der betroffenen Zellen infolge Lipoideinlagerung einen Mangel an funktionstüchtigen Zellen nach sich. Über einen neuro-humoral bedingten Reiz zur Neubildung von Zellen aus besonders reaktionsbereiten neuro-endokrin gesteuerten Zellsystemen kommt es zum Bild einer Reticulose. Sie bleibt natürlich frustran, solange die primäre zelluläre Enzymstoffwechselstörung bestehen bleibt.

Überwiegend in Milz, Leber, Lymphknoten, sowie im übrigen lymphatischen System, setzt eine Proliferation der Reticulumzellen, eine Reticulo-Histiocytose ein. Uferzellen der Sinusoide und perivasculäre Histiocyten der Adventitia, bzw. Histiocyten der subintimalen Zone der Gefäße proliferieren ebenfalls. Diese Reticulumzellen mit schaumig-wabigem Protoplasma infolge Kerasineinlagerung werden Gaucherzellen genannt. Sie werden von einem dichten Geflecht argyrophiler Fibrillen umgeben (ROTTER u. BÜNGELER, 1955).

Zum Blutbild: bei stärkerer Knochenmarksbeteiligung kann eine Pancytopenie resultieren mit

1. hypochromer mikrocytärer Anämie,
2. Leukopenie,
3. Thrombocytopenie.

Später folgen myeloische Metaplasie sowie Hämochromatose und Hämosiderose als Ergebnis endogener Zellstoffwechselstörung in den Lymphknoten.

Die Veränderungen im Mund-Rachengebiet sind jeweils den verschiedenen Graden einer Blutzellensystemstörung angepasst. Eine blasse anämische Schleimhaut kann Ulcerationen und areaktive Nekrosen wie bei Agranulocytose zeigen. Thrombocytenmangel ruft

eine schwere hämorrhagische Diathese hervor. Bläulich-rot verfärbtes und leicht und stark blutendes Zahnfleisch wie bei Scorbut wurden beobachtet (STURM, 1955).

Differentialdiagnostisch sind dann Morbus WERLHOF oder Morbus GLANZMANN zu erwägen.

Tumorförmige Infiltrate oder Hyperplasien sind nicht beobachtet oder beschrieben worden.

Morbus NIEMANN-PICK

Auch dieser Art von Speicherungsreticulose liegt keine primäre Erkrankung des RHS zugrunde. Es wird nur sekundär mit einbezogen in die das Krankheitsbild primär auslösenden Stoffwechsel-Fermentstörungen (ROTTER u. BÜNGELER, 1955). Eine Alteration der intrazellulären Enzyme bedingt eine primäre endogene zelluläre und keine übergeordnete Lipoidstoffwechselstörung. In die proliferierten RHzellen gleich PICK-Zellen werden Sphingomyelin, ein Phosphatid, Cholesterin und Neutralfette eingelagert.

Knochenmarksbeteiligung führt ebenfalls zu allgemeiner Insuffizienz mit hypochromer mikrocytärer Anämie, Thrombocytopenie, Granulocytopenie.

Mund- Rachenveränderungen sind somit dieselben wie bei Morbus GAUCHER. Eine Hämochromatose kann zuweilen braun-gelbe Pigmentierungen von Haut und Schleimhäuten hervorrufen.

Therapeutisch sind Morbus GAUCHER und Morbus NIEMANN-PICK nicht zu beeinflussen.

Morbus HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN

Das Auftreten einer Lipoidgranulomatose ist hier analog den Lipoidreticulosen (M. GAUCHER, M. NIEMANN-PICK) der Ausdruck einer primären Zellenzymstörung und nicht das Resultat einer übergeordneten Lipoidose oder Hypercholesterinämie. Das RHS wird in seiner Gesamtheit wiederum nicht von zellulärer Lipoidstoffwechselstörung betroffen, sondern nur die am Aufbau der Granulome beteiligten Zellen.

Das Granulationsgewebe zeigt infiltrierendes und destruierendes Wachstum bei systematisierter Ausbreitung im hämopoetischen System; letztlich Ausbildung von Nekrosen oder Cysten. Diese Eigenheiten sind nach KOCH (1933) Beweis dafür, daß keine primäre Lipoidstoffwechselstörung vorliegt, die zu dieser Gewebsreaktion führt, sondern daß eher eine chemisch-toxische oder infektiöse Genese (ähnlich der Lymphogranulomatose) dieser Erkrankung anzunehmen ist. Es ließen sich z.B. o oft Streptokokken im Knochenmark finden. - Nach STEURER (1953) liegt die Krankheitsursache wahrscheinlich in primärer Störung des Cholesterinstoffwechsels. Er erwähnt jedoch, daß andere Autoren die Cholesterinstoffwechselstörung erst als Folge des ganzen Krankheitsprozesses ansehen.

Im Gegensatz zu den Speicherungsreticulosen ist die Ausbildung eines spezifischen Granulationsgewebes histogenen und hämatogenen Ursprungs für M. SCHÜLLER-CHRISTIAN charakteristisch. Die erste Phase der Granulombildung besteht aus einer reinen essentiellen Reticulose mit deutlicher Tendenz zur Generalisierung. Sie kann als Begleiterscheinung einer chronisch granulierenden Entzündung angesehen werden. Mit einer Neubildung von Gefäßen und einer Infiltrierung mit Lymphocyten, eosinophilen Granulocyten, Plasmazellen, z.T. Bildung von mehrkernigen Riesenzellen setzt die zweite Phase der typischen Granulombildung ein. In der dritten Phase erfolgt Einlagerung von Cholesterinester, Neutralfetten und Phosphatiden. Sog. Schaum- oder Wabenzellen bilden nun das Lipoidgranulom. Die Bildung einer unspezifischen Narbe und eventuell Wiederherstellung der ursprünglichen Gewebsstruktur bestimmen die letzte der vier Phasen, die von ROTTER u. BÜNGELER (1955) klar herausgestellt werden. Eine Zunahme der Fibroblasten, der kollagenen und elastischen Fasern, Bildung von Hyalin und Einlagerung von Kalksalzen führen zu Narbenbildung. Teilweise wird auch cystischer Umbau beschrieben (KOCH, 1933).

In fortgeschrittenen Fällen zeigt diese Erkrankung eine Symptomentrias von

1. multiplen Defekten am Schädel (Landkartenschädel).
2. Exophthalmus durch Eindringen der Granulationsmassen in die Orbita.
3. Diabetes insipidus durch fast gesetzmäßige Hypophysenbe-

teiligung.

Neben steter und starker Beteiligung der Schädelknochen können an den Kieferknochen, besonders oft am Unterkiefer Herde zur Ausbildung kommen (KOCH, 1933). Unverkalkte knorpelige und weiche Stellen bewirken Kieferdeformation und bringen bei Übergreifen auf das Paradentium und Resorption der Alveolarfortsätze je nach Ausmaß verschieden viele Zähne zur Lokkerung oder zum Ausfall. Andererseits können Zahnlockerung und -ausfall auch durch primäre Weichteilaffektionen bedingt sein. Eine stets chronische Gingivitis und Stomatitis besteht infolge xanthomatöser Knötchen, die auch am Gaumen, Rachen, Kehlkopf, an der Zunge und Gingiva gefunden werden können. Daraus entwickelt sich leicht eine Parodontitis purulenta neben eitrigen Prozessen in der übrigen Mundhöhle, im Rachen und an den Tonsillen. Schwerste Fälle zeigen Ulcerationen. Auf diese Weise kann eine Alveolarpyrrhoe zur Alveolenresorption und weiterer sekundärer Knocheneinschmelzung führen mit nachfolgendem Zahnverlust (KOCH, 1933). Zahnlockerung sowie -ausfall beginnen meistens im Molarenbereich, verlaufen immer schmerzlos ohne jegliche entzündliche Erscheinungen und täuschen so eine Parodontose vor. Es sind dies stets Früherscheinungen. - Die Mundschleimhaut ist oft trocken, ikterisch, der Rachen gerötet, die Tonsillen vergrößert, blass. Sie sezernieren zuweilen unter Druck, wenn granulomatöse Infiltrate cystisch umgebildet sind.

Das Blutbild ist unterschiedlich verändert.

Bei Generalisation unter Einbeziehung des Knochenmarks in den Krankheitsprozeß kann sich eine Panzytopenie ergeben. Sonst eventuell nur isoliert eine hypochrome Anämie, Thrombocytopenie (hämorrhagische Diathese!) oder Granulocytopenie. Eine Hypercholesterinämie besteht zumeist.

Zur Differentialdiagnose:

1. Ostitis fibrosa,
2. Osteodystrophia fibrosa generalisata (RECKLINGHAUSEN),
3. chronische Osteomyelitis,
4. Osteomalacie.

Eine operative-oder Röntgentherapie wird von STEURER (1953) vorgeschlagen.

Lipoidproteinose (WIETHE-URBACH)

Über diese familiär auftretende, langsam progressive Erkrankung berichtet WESSELY (1957) näher. Dominierend ist die Einlagerung von Lipoiden in die Mund-Rachenschleimhaut, besonders das lymphatische Gewebe des Pharynx. Die Zunge ist oft hart infiltriert und schwer beweglich. Die Glandulae sublingualis können ebenfalls strukturell und funktionell verändert sein. Die Gaumentonsillen sind von einem gelblich-weißen Panzer umschlossen. Auch die Rachen- und Zungentonsille sind, wenn auch schwächer, gelblich infiltriert. An der Rachenhinterwand sind feinkörnige Ablagerungen zu sehen.

Massive Infiltrate am Rachen können zuweilen zu Verengung der Luftwege führen und eine Tracheotomie nötig werden lassen.

Zusammenfassung

Blutkrankheiten pflegen sich häufig bereits in den Anfangsstadien und auch ganz allgemein in ihrem Verlauf an den Schleimhäuten des Rachens und der Mundhöhle zu manifestieren und hier bestimmte Symptome und krankhafte Veränderungen zu erzeugen, die gerade dem Zahnarzt gelegentlich vor Augen kommen. Da unter diesem besonderen Aspekt des zahnärztlichen Fachgebietes noch keine zusammenfassende Beschreibung der in Frage kommenden Phänomene vorhanden ist, war es die gestellte Aufgabe, die Besonderheiten der Rachen- und Mundschleimhaut und der lymphatischen Mundhöhlenorgane anlässlich ihrer Beteiligung an bestimmten Blutkrankheiten zusammenzustellen, zu gliedern und einschließlich der Pathogenese, klinischen Symptomatik und Differentialdiagnose zu diskutieren. Dabei mussten Mangel- und Übefschusszustände der einzelnen Blutzellenelemente geordnet und berücksichtigt werden. Es erweist sich, daß für viele Bluterkrankungen recht charakteristische lokale Schleimhautveränderungen herausgearbeitet werden können, die - wenigstens im Verein mit anderen Einzelsymptomen - eine planmäßige Differentialdiagnostik erlauben. Die Pathogenese mußte kurz in jedem Einzelbereich der großen Krankheitsgruppen berücksichtigt und diskutiert werden, soweit sie heute überhaupt für die Blutkrankheiten bekannt ist. Wir beabsichtigen, durch die zusammenfassende Betrachtung, dem Zahnarzt eine Übersicht zu geben, die es ihm ermöglicht, differentialdiagnostische Überlegungen im Hinblick auf bestimmt geartete Schleimhautveränderungen anzustellen und im Interesse seines Patienten das Richtige zu tun oder zu veranlassen. Auch die Unterlassung bestimmter Behandlungen kann für den Träger einer Blutkrankheit von größter Bedeutung sein. Die Beachtung der sich aus dem Vorliegen einer Blutkrankheit ergebenden Konsequenzen ist daher auch für den Zahnarzt bedeutungsvoll und wichtig. Die Abgrenzung der Schleimhautveränderungen bei Blutkrankheiten von solchen banaler Racheninfektionen ist unbestreitbar notwendig, kann aber nur dann erfolgreich gelingen, wenn die Grundlagen der Systemerkrankungen des Blutes ebenso wie ihre möglichen Effekte im Bereiche der Mundhöhle bekannt sind.

Literaturverzeichnis

1. Ahlström, C.G. — Vom Reticelzellsarcom zur Reticulose
Beitr. path. Anat. 106,54 (1941)

2. Apitz, K. — Die Paraproteinosen (über die Störung des Plasmastoffwechsels beim Plasmocytom)
Virch.Arch. 306, 631 (1940)

3. Barraud, A. — Lehrbuch der Hals-Nasen-Ohren und Mundkrankheiten
S Karger Basel 1947

4. Becher u. Timm — Über die BRILL-SYMMERS'sche Krankheit
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. VII, 351 (1958/59)

5. Blumenfeld, F. u. Jaffé, R. — Pathologie der oberen Luft- und Speisewege
K. Kabitsch Leipzig 1931

6. Csillag, A. — Agranulocytosen mit Suffokationsgefahr
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. V, 149 (1955/56)

7. Doerr, W. — Über lymphoepitheliale Geschwülste SCHMINCKE-REGAUD
Ärztl. Wschr. 11, 169 (1956)

8. Drabe, J. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Antikörperbildung in den Tonsillen
Fortschr. der HNOheilk. Bd. VII
S Karger, Basel-New York 1961

9. Drabe, J. — Über die Antikörperbildung in den Tonsillen
Arch. f. Ohren- usw. Heilk. u. Ztschr. f. HNO 169,445 (1956)

10. v. Eicken, C. u. Schulz v. Treeck,A. — Atlas der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten 3. Auflage, Thieme Stuttgart 1951

11. Eigler, G. — Die bösartigen Epipharynxgeschwülste
Almanach f. Ohren-Nasen-Rachen- u. Kehlkopfkrankh. Lehmann München 1959

12. Falk, P. — Einführung in die Hals- usw. Heilk.
2. Auflage, Thieme Stuttgart 1950

13. Fioretti, A. — Die Gaumenmandel
Thieme Stuttgart 1961

14. Franke, H. u. Sprenger, W. — Seltene Erscheinungsformen der Lymphogranulomatose und deren klinische Bedeutung
Dtsch. Arch. klin. Med. 193, 489 (1948)

15. Fresen, O. — Orthologie und Pathologie der heterotopen Haemopoese
Aus Ergebnissen d. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie, Bd. 40,
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960

16. Gerhartz, H. — Frühphasen menschlicher Leukämien
Verh. d. dt. Gesellsch. f. inn. Med. 66. Kongreß 1960

17. Gleitz, P. — Grundriß der Ohren-Nasen-Rachen-Kehlkopfkrankheiten
Thieme Leipzig 1947

18. Greven, H. — Die chirurgische Therapie maligner Tonsillentumoren
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. VI, 155 (1956/58)

19. Griebel, C.R. — Die Mund- u. Rachenkrankheiten
Klinik und Therapie
Thieme Stuttgart 1954

20. Güttich, A. — Kurzgefaßtes Lehrbuch der Erkrankungen des Ohres, der Nase u. des Halses
Thieme Stuttgart 1948

21. Haus, E. — Endokrines System und Blut
Handb. d. gesamten Hämatologie Bd. II
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1959

22. Heilmeyer, L. u. Begemann, H. — Blut und Blutkrankheiten
Handb. d. inn. Med. Bd. II
Springer Berlin-Göttingen-Heidelberg 1951

23. Hoff, F. — Vegetatives Nervensystem
Handb. d. gesamten Hämatologie Bd. II
Urban-Schwarzenberg, München-Berlin 1959

24. Jakobi — Ergebnisse unserer Malignomtherapie im Mund- Rachengebiet unter besonderer Berücksichtigung d. Rö.-bestrahlung
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. VII, 154 (1958/59)

25. Jansen, W. u. Wüst, G. — Zur Frage HODGKIN-Sarcom oder Retothelsarcom
Virch. Arch. 329, 453 (1956)

26. Kegel, Ch. Zur Frage der verschiedenen Formen der Lymphogranulomatose
Ztschr. f. inn. Med. u. ihre Grenzgebiete, Jg. 10, 1012 (1955)

27. Kindler, W. Fehldiagnosen bei hyperplastischen Systemerkrankungen im Gaumen-Rachen- Kehlkopfgebiet
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. III, 254 (1952/53)

28. Knick, A. u. Eigler, G. Ohren- Nasen- Rachen- Kehlkopfkrankheiten
W. de Gruyter & Co Berlin 1952

29. Koch, G. Über die Beteiligung der Mundhöhle bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN'schen Erkrankung
Dissert. Würzburg 1933

30. Krause, W. Die Vielfältigkeit der Differenzierungsmöglichkeiten der Reticulumzellen, beobachtet an Retothelsarcomen
Dissert. Berlin 1960

31. Lambers, K. u. Kloss, G. Zur Erythropoese bei Leukämien unter besonderer Berücksichtigung hämolytischer Syndrome
Ärztl. Wschr. 14. Jg. (1959) H. 37, S. 710

32. Leipold, M. Die Reticulosen in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. VIII, 123 (1959/60)

33. Leisse, O. Retothelsarcom u. PLAUT-VINCENT'sche Angina
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. I, 456 (1947/49)

34. Lüscher, E. — Lehrbuch der Nasen- und Halsheilkunde und der Endoskopie der Speiseröhre und der Luftwege
Springer Wien 1956

35. Malfatti, G. — Stomatite ed angina linfogranulomatosa da Virus di Nicolas de Favre
Otol. ecc. ital. 17, 63 (1948)

36. Malone, R.W. u. Hogan, B.W. — Color atlas of oral pathologie
Lippincott comp. 1956 Philadelphia Montreal

37. Marino, C. — Profilo anatomico della leucosi sulla base di 85 osservazioni
Arch. "De Vecchi" (Firence) 11, 1069 (1948)

38. Mathis, H. u. Winkler, W. — Zahnheilkunde und innere Medizin
III. Auflage, Barth Leipzig 1956

39. Mertens, W. — Neue Ergebnisse der Behandlung der Agranulocytose
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. IV., 146 (1953/54)

40. Neveling, R. — Retothelsarcome in Nase und Rachen
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. VI., 156 (1956/58)

41. Nitschkoff, S. — Über die epitheloidzellige Reticuloendotheliose
Med. Mschr. 3, 267 (1949)

42. Osterland, U. — Über das lymphoepitheliale Gewebe des Rachens
Ztschr. f. Zellforschung, Bd. 46, 317 (1957)

43. Poe, D.L. — New diagnostic procedure for BOECK's sarcoid
Arch. of Otolaryng. 47, 818 (1948)

44. Ristow, W. — Zur Amyloidose der oberen Luft- und Speisewege
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. VI, 204 (1956/58)

45. Rossier, P.H. u. Spühler, O. — Beitrag zum großfollikulären Lymphoblastom: BRILL-SYMMERS-Krankheit
Schw. med. Wschr. 1246 (1948)

46. Rotter, W. u. Büngeler, W. — Blut und blutbildende Organe
Lehrb. d. spez. pathol. Anatomie
I, 1 Berlin 1955 (Kaufmann)

47. Rudberg, R. u. Sijöberg, A. — Die heutigen Erfahrungen der Penicillinbehandlung bei Agranulocytose
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. II, 93 (1950/51)

48. Ruf, C. — Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk.
Bd. III, 102 (1952/53)

49. Ruisinger, B. — Die malignen Tumoren der Hinterwand und Seitenwand des Mesopharynx
Dissert. München 1961

50. Rüttner, J.R. u. Albertini, A.v. — Das großfollikuläre Lymphoblastom
Schweiz. Z. Path. Bakteriol. 10, 109 (1948)

51. Schmidt, H.W. — Akute Reticulose mit hochgradiger Eosinophilie
Dtsch. Arch. klin. Med. 193, 264 (1948)

52. Schulten, H. — Lehrbuch d. klinischen Hämatologie
Thieme Stuttgart 1949

53. Schwarz, M. Symptome und Diagnose der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten
Thieme Stuttgart 1956

54. Stein, F. Betrachtungen zum Problem der Hyperplasie und Neoplasie bei den Reticulosen
Virch. Arch. 329, 732 (1957)

55. Steurer, O. Lehrbuch der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten 15. Auflage
Bergmann München 1948

56. Steurer, O. Beitrag zur SCHÜLLER-CHRISTIAN'schen Krankheit
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. III, 37 (1952/53)

57. Sturm, A. Grundbegriffe der inneren Medizin
8. Auflage, Fischer Jena 1955

58. Teilum, G. Allergic hyperglobinosis and hyalinosis (paramyloidosis) in the reticulo-endothelial system in BOECK's sarcoid and other conditions. A morphologic immunity reaction.
Am. J. Path. 24,, 389 (1948)

59. Tosch, R. Seltene Lokalisation eines Plasmocytoms im Hals-Nasen-Ohrengebiet.
Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. V. 120 (1955/56)

60. Vogt, H. Morbus BESNIER-BOECK-SCHAUMANN
Klin. u. path.-anat. Studie Helvetia Medica Acta-Series A
Schwabe & Co, Basel 1949

61. Wessely, E.A. Klinik der Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten 6. erweit. Auflage 1957
Urban u. Schwarzenberg, München-Berlin-Wien

62. Wiseman, Bruce K. — Is leukemia a disease of the reticuloendothelial system? Blood 3, 867 - 879 (1948)

63. Zange, J. — Malignome des lymphatischen Rachenringes Wiener med. Wschr. 106, 277 (1956)

64. Zange, J. — Monocytenangina mit diphtherieähnlichem Tonsillenbild Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. IV., 62 (1953/54)

65. Zange, J. — Diagnostische und therapeutische Probleme bei bösartigen Geschwülsten der Tonsillen und des Zungengrundes Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. VII., 154 (1958/59)

66. Ziegler, E. — Die klinische Diagnose der lymphoidzelligen Mandelentzündung Beih. z. Ztschr. f. HNOheilk. Bd. II., 408 (1950/51)

67. Zuppinger, A. — Maligne Pharynx- und Larynxtumoren Thieme Leipzig 1931

Lebenslauf

Am 10.1.1936 wurde ich in Dresden als Tochter des Dr.-Ing. Erich Glöckner und seiner Ehefrau Erna, geb. Golombek, geboren.

Von 1942 - 1950 besuchte ich die Grundschule, anschließend die Kreuzschule zu Dresden, die ich 1954 nach bestandenem Abitur verließ.

Im Herbst 1954 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Humboldt-Universität zu Berlin. Nach zwei Semestern legte ich hier ein Vorphysikum ab; gleichzeitig unterzog ich mich in West-Berlin einer Anerkennungsprüfung zum Reifezeugnis. An der Freien Universität Berlin setzte ich mein Studium fort und absolvierte hier im April 1958 das Physikum und im März 1961 das zahnmedizinische Staatsexamen.